

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

16

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Marie BABOUOT

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 10 Août 1916, à Chaumont (Haute-Marne).

Présentée et soutenue publiquement le... 9. FEV. 1944 19..

**Contribution à l'Etude
du Traitement et des Résultats obtenus
par les Sulfamides
dans les Méningites à Pneumocoques**

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BABOUOT.**

Prénoms : **Pierre-Marie.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BABOUOT (Pierre-Marie). — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 70 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

BABOUOT (Pierre-Marie). — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 70 p.

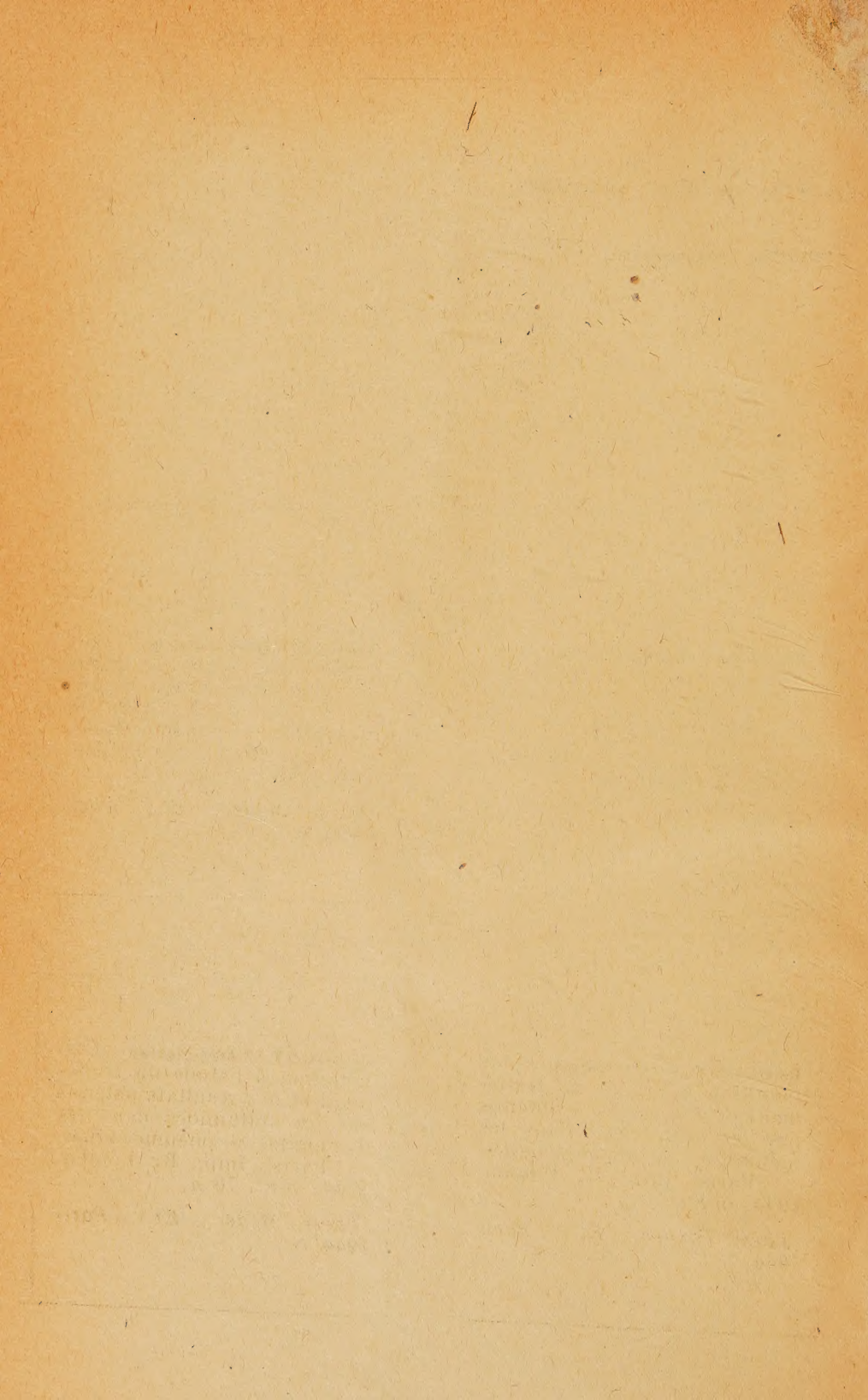
(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

BABOUOT (Pierre-Marie). — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 70 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

BABOUOT (Pierre-Marie). — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 70 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Marie BABOUOT

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 10 Août 1916, à Chaumont (Haute-Marne).

Présentée et soutenue publiquement le.....19..

**Contribution à l'Etude
du Traitement et des Résultats obtenus
par les Sulfamides
dans les Méningites à Pneumocoques**

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	N...
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCC.
	QUENU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHÉVASSU.
	N...
Clinique d'accouchement	N...
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

113819

MAR 10 1949

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	RENARD	Ophthalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	
SEZARY		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*Qui fut toujours pour moi un
exemple de sacrifice et de travail.*

*En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.*

A MA FEMME

*Dont la tendre sollicitude dans
les mois d'exil et au cours de mes
dernières années d'études fut le
plus précieux encouragement.*

A MON FILS

A MON PERE

A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A LA MEMOIRE DE MON CAMARADE GUY MILLOT

Croix de Guerre (Deux citations)

Mort en Service Aérien commandé, le 5 mai 1942

Souvenir fidèle.

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il soit assuré de notre respec-
tueuse gratitude pour l'honneur
qu'il veut bien nous faire en prési-
dant cette thèse.*

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MARTIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

A une phase de transition difficile dans nos études médicales, il a bien voulu nous accueillir à l'Hôpital Pasteur où nous avons pu apprécier sa bienveillance. Il nous a appris à aimer la clinique et nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre entière reconnaissance.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE LYON ET DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
DE LYON

INTRODUCTION

Parmi les méningites septiques, la Méningite à Pneumocoques, pour relativement rare qu'elle soit, n'est cependant pas exceptionnelle.

Dans la statistique de NEAL, JACKSON et APPELBAUM, basée sur l'analyse de 1739 cas de méningites purulentes, elle tient la deuxième place avec une fréquence de 10 %.

La Méningite à Pneumocoques a été individualisée par NETTER (1) en 1887.

La réceptivité est maxima, surtout aux âges extrêmes de la vie. Dans la majorité des cas, la méningite à pneumocoques est secondaire à une otite ou à une sinusite à pneumocoques, à une pneumopathie, aux traumatismes craniens.

Mais il est des observations où l'atteinte méningée est apparemment primitive sans qu'on puisse déceler de foyer pneumococcique au niveau des cavités auriculaires ou dans tout autre viscère ou tissu.

Les conditions étiologiques mises à part, la méningite à pneumocoques donne lieu généralement à la symptomatologie classique des méningites aiguës purulentes.

On observe un syndrome méningé plus ou moins typique avec les signes fonctionnels : céphalée, vomissements, hyperesthésie, photophobie; les signes physiques : la raideur de la nuque, les signes de Kernig, de Brudzinski, la position en chien de fusil.

On peut noter des troubles oculaires : (inégalités pupillaire, paralysies diverses).

Quant aux signes généraux, ils sont caractérisés par une température généralement élevée, un pouls qui reste rapide, de l'oligurie. L'agitation et le délire sont fréquents ou c'est une torpeur qui aboutit progressivement au coma. A ce syndrome méningé se surajoutent souvent des paralysies des nerfs craniens (facial, auditif). Tous les auteurs insistent sur la gravité de l'évolution. D'après celle-ci, il y a lieu de décrire trois types :

a) le type suraigu apoplectiforme : les signes méningés s'installent avec brutalité. Le malade entre dans le coma et la mort survient en 24 ou 36 heures.

b) le type aigu.

c) le type subaigu ou même chronique.

Chez le jeune enfant et le nourrisson les symptômes méningés sont beaucoup moins caractérisés. Ce sont des convulsions partielles ou généralisées, un état de somnolence qui révèlent l'affection, ou quelques vomissements, un peu de raideur parfois. Ce peut être aussi un syndrome toxique qui ne fait pas sa preuve (LEVESQUE et MOTTE) (2). Chez le nourrisson, la constatation d'une fontanelle bombée sera d'une grande importance séméiologique. Que les syndromes soient plus ou moins nets, c'est la ponction lombaire ou l'examen du liquide céphalo-rachidien qui permettent le diagnostic.

On retire le plus souvent un liquide hypertendu, trouble, jusqu'à être « sirop d'orgeat », s'écoulant parfois avec difficulté.

Le liquide abandonne, au repos, un coagulum fibreux.

La cytologie indique une augmentation plus ou moins considérable des éléments avec prépondérance des polynucléaires. La chimie montre que l'albumine est augmentée, 2 à 3 grammes, jusqu'à 10 grammes par litre, et le sucre fortement diminué. Le liquide sera examiné sur lames (Gram) et ensemencé sur bouillon T. L'épreuve de la bile et des sérums agglutinants, en cas de doute, per-

met d'identifier le pneumocoque. La virulence du germe sera étudiée par des inoculations à la souris.

Si la méningite à pneumocoques a un pronostic redoutable, il a été décrit aussi (Thèse de BHAGEERUTHY (3), LEMIERRE (4), des formes curables où les microbes sont en nombre discret et où le liquide céphalo-rachidien est clair.

Une autre particularité, d'ailleurs inconstante, a frappé les observateurs (MENÉTRIER, AUBERTIN, ACHARD, etc.), il s'agit de la dissociation cyto-bactériologique.

L'abondance plus ou moins riche des pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien contraste avec la pénurie des éléments leucocytaires. Cette réaction du liquide céphalo-rachidien déconcertante, a donné lieu à de multiples discussions. GERMENOT (5) en réunit, dans sa thèse, de nombreuses observations françaises.

Il y a des formes curables qui rentrent dans ces cas avec dissociation.

GERMENOT, étudiant la virulence du pneumocoque dans ces méningites sans réaction leucocytaire, conclut que ces méningites sont d'un pronostic aussi grave, en général, que la méningite sans dissociation cyto-bactériologique.

Pour notre part, nous n'avons pas observé de méningites spontanément curables où ces formes particulières avec dissociation cyto-bactériologique.

Nous aurons avant tout en vue les méningites purulentes à pneumocoques classiques.

CHAPITRE PREMIER

INTERET THERAPEUTIQUE DES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES DEPUIS L'ERE DES SULFAMIDES

SUCCES ET ECHECS

Il n'est pas besoin de souligner l'intérêt de la méningite à pneumocoques dont la connaissance pose le problème de sa thérapeutique.

Les sulfamides ont remis en vogue les méningites à pneumocoques. Jusqu'à l'apparition des sulfamides, la guérison de ces méningites survenait dans moins de 10 % des cas, quels que fussent les traitements employés (vaccinothérapie, sérothérapie, abcès de fixation, transfusion simple ou immuno-transfusion).

La chimiothérapie ne donnait pas davantage de résultats. Le collargol en intraveineux, l'électrargol, l'uroformine, les matières colorantes à action anti-infectieuse (violet de gentiane, bleu de méthylène) sont employés sans succès. FRIEDMAN et DEICHER, en 1925, et REILLY et COSTE essaient les injections intra-rachidiennes de dérivés de l'acridine : (Trypallavine, gonacrine). Mais MIHALOVICI (6) écrivait encore en 1937 (Thèse Paris) que le pronostic des méningites à pneumocoques reste sombre

et que la guérison doit être considérée comme exceptionnelle. A l'étranger, les résultats n'étaient pas plus encourageants.

HODES (7), GIMBEL et BURNETT n'avaient pu sauver aucun des 29 cas de méningite à pneumocoques qu'il leur fût donné de traiter de 1930 à 1936, bien que la sérothérapie eût acquis aux Etats-Unis une importance et une précision toutes particulières grâce à l'isolement d'une trentaine de souches différentes de pneumocoques et la préapartition de sérums monovalents correspondants.

Puis s'ouvre l'ère des sulfamidés, date mémorable dans la chimiothérapie, marquée par les expériences de DOMAGK et les travaux d'une immense portée de M. et Mme TREFOUËL, NITTI et BOVET.

Les magnifiques résultats obtenus par la sulfamidothérapie des méningites à streptocoques, puis à méningocoques ont incité à tenter cette chimiothérapie dans les méningites à pneumocoques.

Ces méningites réagissent-elles comme les autres aux traitements sulfamidés ?

Dès 1937, en Amérique, ALLEN, MAYER et WILLIAMS (8) rapportaient 3 cas de méningite à pneumocoques guéris par les sulfamides. La même année, NEAL, JACKSON et APPELBAUM (9) citaient un nouveau cas de guérison par la sulfamidothérapie. Suivirent d'autres guérisons par l'association sérum-sulfamides dans les cas de GARFIN (10), GRAY et ADAMS QUERY, ainsi que chez 6 des 10 malades traités par FINLAND (11), BROWN et RAUGH, à Boston, et chez 3 des 6 méningites de HEWELL (12) et MITCHELL. Puis avec les premiers travaux de WHITBY et FLEMING la sulfapyridine fut considérée comme particulièrement active contre le pneumocoque.

En Angleterre, le 10 septembre 1938, REID (13) et DYKE relatent un cas de guérison par le 693 M.B. d'un enfant de 7 ans qui reçut en 10 jours une dose totale de 22 gr. 50 de Dagenan. Le 24 septembre 1938, c'est ROBERTSON (14) qui rapporte la guérison d'un enfant de 14 ans

par le 693 M.B. et CUNNINGHAM, le 12 novembre 1938, celle d'une femme de 47 ans.

En France, le premier cas de méningite à pneumocoques traité et guéri par le 1162 F fut communiqué en mars 1938 par TIXIER, ECK et A. GROSSIARD (16) : « C'est un enfant de 10 ans soigné par les sulfamides, 3 jours après le début des accidents méningés, il reçoit 3 grammes par jour de 1162 F, puis 4 grammes. Le traitement a duré 10 jours. En 48 heures, le liquide céphalo-rachidien a été stérilisé et les signes méningés ont disparu rapidement ». Les auteurs soulignent les ennuis inhérents aux injections intra-rachidiennes de sérum : « au cours de la convalescence, il est bien difficile de dire s'il s'agit de rechutes ou d'accidents sériques ». Ils ajoutent : « D'ailleurs le sérum est devenu bien inutile depuis le succès des sulfamides ». Dès cette époque, René MARTIN (16) faisait des réserves sur l'effet du 1162 F qui n'avait pas donné, dans deux cas de méningite à pneumocoques, des résultats probants et n'avait fait que retarder l'échéance fatale. En mai 1938, C. HUBERT (17) obtenait un beau succès par le 1162 F dans un cas de méningite à pneumococcus mucosus au premier jour d'une otite moyenne aiguë chez une jeune fille de 17 ans. On fait un évidemment et, dès le début de la maladie, la malade reçoit 4 grammes per os de sulfanilamide et 20 cc. intra-rachien de la solution à 0 gr. 85 % de 1162 F.

Le liquide céphalo-rachidien stérile en 48 heures redevient normal en 21 jours. La durée totale du traitement sulfamidé fut de 40 jours. Durant ce laps de temps, la dose totale de 1162 F administrée s'éleva à 96 grammes 37 dont 2 gr. 37 intra-rachidien en 12 injections.

Pour C. HUBERT, la voie intra-rachidienne apporte à la médication per os un complément indispensable, pour réaliser la concentration optima, selon lui, de 6 à 8 mmgr. de sulfamides pour 100 cc. de liquide céphalo-rachidien et il fait remarquer que le traitement étiologique de ces méningites septiques reste uniquement chirurgical. L'acte

opératoire garde toute sa valeur. Ces résultats heureux sont par la suite confirmés par de nombreuses observations.

C'est DEREUX (18), de Lille (janvier 1939) qui rapporte la guérison d'une enfant de 4 ans par le 1162 F. L'emploi du 1162 F en ingestion (3 gr. par jour) et en injection intra-rachidienne, 15 cc. de la solution à 0 gr. 85 % a amené en quelques jours une guérison complète et définitive. Au début de la maladie, la sérothérapie antipneumococcique par voie sous-cutanée et intramusculaire avait été tentée mais sans qu'on puisse noter la moindre amélioration.

MOULONGUET et LEMOINE (19) (février 1939), publient une observation qui est le premier cas en France de méningite purulente à pneumocoques traitée et guérie uniquement par la sulfamidopyrine ou 693 M.B. Elle concerne une femme de 41 ans ayant subi une intervention pour ethmoïdite chronique. Le premier jour la dose d'attaque est de 9 gr. de 693 M.B. En 10 jours la malade a eu 32 gr. 35 de Dagenan dont 3 gr. 75 par voie intramusculaire. Au deuxième jour, on ne trouvait plus de germes dans le liquide céphalo-rachidien et lesensemencements demeurèrent négatifs.

La concentration de 693 M.B. dans le liquide céphalo-rachidien fut, pendant les trois premiers jours, de 8 à 9 mmgr. et de 12 à 12 mmgr. dans le sang.

Puis on relève les cas suivants, dont nous ne retiendrons que les plus caractéristiques : BOLZINGER (20) guérit par le 693 per os exclusivement un malade présentant un cas de méningite aiguë ayant débuté brusquement par des convulsions épileptiformes et revêtant d'emblée un caractère de haute gravité (Pneumocoque II). La dose de Dagenan par 24 heures n'a pas dépassé 5 grammes.

C'est par l'association sérum-sulfapyridine que HAUTANT et MORHANGE (21) enregistrent un succès (60 cc. de sérum par voie sous-cutanée et intrarachidienne et 40 gr. de 693 M.B. en 6 jours (Pneumocoque III).

DAMEZ et RATTIER, de Lyon, sont obligés de donner des doses beaucoup plus élevées pour guérir un enfant de 7 mois (prise de Dagenan à haute dose jusqu'à 3 gr. 50 par jour — 26 gr. 75 en tout — et injections intrarachidiennes de Soluseptazine consécutives à des soustractions massives de liquide céphalo-rachidien (74 cc. dont 57 en 24 heures).

En 1940, ce sont les guérisons signalées par DENOYELLE (23), LAUNAY (24) dans une forme suraiguë; GERMAIN et GAUTRON (25) par la seule para-amino-phényl-sulfamide per os et par voie intrarachidienne dans une forme primitive comateuse et hyperthermique (8 grammes de 1162 F comme dose d'attaque et pendant les quatre premiers jours 30 cc. de la solution à 0 gr. 85 % intra-rachidien)

CHIRAY (25) publie deux cas guéris en dehors de la voie rachidienne.

En 1941, le 1162 F et surtout le 693 M.B. amènent la guérison chez une malade de RICHARD (26). A Lyon, on enregistre aussi plusieurs succès.

En 1942, à l'actif des sulfamides s'ajoutent encore de nombreuses guérisons.

BARBE (27), du Mans, CAUSSADE (28), de Nancy, celui-ci après avoir déjà publié un succès en 1939, rapporte 5 cas de méningites à pneumocoques dont 3 guérisons. Il préconise avec ses collaborateurs l'emploi du 693 M.B. per os et intra-musculaire et le 1162 F. intrarachidien. MONDON, ANDRÉ et BLEIN (29) n'utilisent pas la voie intrarachidienne et obtiennent un succès avec une dose totale de 62 grammes de Dagénan et de 55 grammes de 1162 F en 17 jours chez un sujet de 25 ans.

LOEPER, CHASSAGNE et BLANC (30), en juillet 1942, emploient de hautes doses de sulfamides et guérissent une méningite pneumococique à rechutes avec anurie transitoire.

Malheureusement, à côté de ces observations heureuses, les échecs restent fréquents. Dès 1939, MAY, PRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER (31), puis Mme BERTRAND-FON-

TAINE et J. SCHNEIDER (32) insistent sur la fréquence des rechutes souvent mortelles, malgré le traitement. Les premiers sont particulièrement pessimistes, « le traitement à l'heure actuelle est donc plus riche de promesses que de réalités ». Mme BERTRAND-FONTAINE met en garde contre l'injection intrarachidienne de 693 M.B. et rapporte le cas d'une méningite à pneumocoques traitée par le 693 et ayant évoluée en 7 semaines vers la mort. Malgré une amélioration considérable obtenue au début, il n'a pas été possible de stériliser le liquide céphalo-rachidien dont les cultures sur bouillon ascite demeurèrent constamment positives. La concentration du 693 dans le liquide céphalo-rachidien fut cependant satisfaisante les 8 premiers jours. Elle atteignit jusqu'à 18 mmgr. %.

Malgré tout, la malade revêtit une allure cachectisante prolongée, rebelle à toute thérapeutique après l'amélioration initiale et se termina par une rechute mortelle.

MARQUÉZY (33), à la suite de cette communication, rapporte deux cas de méningites à pneumocoques et CÉLICE (34) un cas, qui se sont terminés par la mort.

NOBÉCOURT (35), plus récemment, a eu un échec à déplorer.

De tous ces multiples cas favorables ou défavorables, quelle statistique concernant l'efficacité des sulfamides dans les méningites à pneumocoques pouvons-nous déduire ? Et quelles directives thérapeutiques utiles pour la conduite à tenir peut-on en tirer ? Avant de discuter les résultats obtenus, nous présenterons les observations que nous avons recueillies avec notre Maître René MARTIN dans son service de l'Hôpital de l'Institut Pasteur et qui ont déjà fait l'objet de deux communications succinctes (40).

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

MM. MAY, PRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER écrivent, à propos du traitement des méningites à pneumocoques :

« S'il est intéressant de publier des observations, même malheureuses, c'est dans l'espoir que d'une expérience plus nombreuse naîtra peut-être une technique de traitement plus efficace.

OBSERVATION N° 1.

Claude J..., 6 ans, entre à l'Hôpital Pasteur le 26 juin 1939 pour méningite à pneumocoques apparue à la suite d'une mastoïdite ayant nécessité une large intervention: il s'agit d'un pneumocoque III. L'enfant est pâle, amaigri. La température est à 39°8, le pouls à 120. Le petit malade a perdu connaissance. Le syndrome méningé est net. On note des paralysies oculaires (strabisme). Le petit malade, avant son entrée, a déjà reçu du 1162 F dont la dose administrée ne peut être connue.

On peut cependant savoir que le 25 juin la concentration du 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien n'était que de 3 mgr. 15 pour 100.

Le jour de son entrée, on fait 30 cc. de 1162 F à 0 gr. 85 % et 30 cc. de sérum anti-pneumococcique polyvalent par voie intrarachidienne, en plusieurs ponctions lombaires. La dose de 1162 F prescrite (par voie sous-cutanée, car l'enfant ne peut prendre aucun médicament per os) est de 4 grammes.

Le 27 au matin, l'enfant est plus éveillé, la température est tombée à 36°9, le pouls moins rapide. Le liquide céphalo-rachidien est purulent. An nouveau on injecte dans le canal rachidien 20 cc. de la solution à 0 gr. 85 % de 1162 F et la dose de 4 grammes est maintenue. Mais le soir le pouls devient imperceptible. L'enfant respire avec peine; malgré le sérum glucosé injecté dans la journée, l'oligurie persiste. Décès à 18 h. 30.

En résumé : Enfant de 6 ans qui présente une méningite à pneumocoques III, à la suite d'une mastoïdite ayant nécessité une large intervention. Traitement par le 1162 F par voie sous-cutanée à 4 grammes et voie intrarachidienne (30 cc. le premier jour, 20 cc. le second jour) et une injection de sérum antipneumococcique polyvalent. Mort rapide le lendemain soir de son hospitalisation. Si nous manquons de renseignements précis sur le petit malade avant son entrée, il semble néanmoins que le traitement par les sulfamides n'a pas été assez précoce et massif.

OBSERVATION N° 2.

René A..., 49 ans, est amené à l'Hôpital Pasteur le 19 novembre 1941.

Depuis 3 jours le malade présente une méningite à pneumocoques type III apparue depuis un évidemment partiel gauche pour mastoïdite.

A son arrivée à l'hôpital, homme fatigué; les signes méningés sont encore accentués, la température est à 38°2, le pouls à 130.

Pourtant le malade a eu :

— le 16 : 12 gr. de Soludagénan par voie intramusculaire et 30 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 %.

— le 17 : 10 gr. de Soludagénan et 30 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 %.

— le 18 : 8 gr. de Soludagénan et 30 cc. de 1162 F intrarachidien.

— le 19 : A son entrée à Pasteur, le malade a un liquide moins trouble que les jours précédents : 1.500 éléments — sucre = 0 gr.

52; mais il y a encore quelques rares cocci à l'examen direct et les cultures poussent malgré les taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien des sulfamides employés. La concentration pour 100 cc. est passée de 7 mmgr. à 16 mmgr., puis à 24 mmgr., le jour de l'entrée à l'Hôpital Pasteur.

Le 19, on fait encore 30 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 p. 100 et 7 gr. de Soludagénan.

La formule sanguine est satisfaisante mais le malade, malgré le sérum glucosé, urine peu. L'urée sanguine est à 1 gr. 60.

Dans la nuit du 19 au 20, on doit sonder le malade qui est en rétention.

Le 20 : 30 cc. de 1162 F intrarachidien et 7 gr. de Soludagénan. Le liquide a meilleur aspect et est moins trouble. 550 éléments, mais il y a encore quelques cocci à l'examen direct dans le liquide céphalo-rachidien et la culture sur bouillon T pousse toujours.

Dans la matinée du 20 : transfusion 250 gr. Ouabaïne intraveineuse, sérum glucosé; nouveau sondage à 21 heures et décès très subit dans la nuit avec pouls indomptable, sueurs froides, vomissements noirâtres.

En résumé : Il s'agit d'un homme de 49 ans qui, à la suite d'un évidement partiel gauche pour mastoïdite a présenté une méningite à pneumocoques type III. Le traitement par le 639 M.B. à doses élevées et le 1162 F à 0 gr. 85 % intrarachidien n'a pas jugulé l'infection. Le liquide céphalo-rachidien n'a pu être stérilisé malgré, au dernier jour, une concentration de 27 mmgr. de sulfamides pour 100 cc. Evolution mortelle en une semaine.

OBSERVATION N° 3.

Madeleine D..., 6 ans, est amenée à l'Hôpital pour signes méningés, le 13 décembre 1941. Il s'agit d'une fillette malade depuis deux mois et soignée depuis ce temps pour état grippal, mais le 11 décembre apparaissent des signes méningés.

A son arrivée à l'Hôpital Pasteur : enfant inconsciente, très raide, photophobie. L'examen pulmonaire est négatif, pas de foyer pulmonaire. Pas d'otite. Le petite malade ayant eu chez elle mor-

phine et antipyrétiques, la température est à 37°2, mais le pouls reste rapide à 120.

La ponction lombaire retire 8 cc. d'un liquide céphalo-rachidien gris vert, véritable pus franc. 500.000 éléments par cc3 à la cellule de Malassez; à l'examen direct, pneumocoque qui est identifié les jours suivants comme étant du pneumocoque III (Docteur CORON); on fait 20 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 % et on met l'enfant à 6 gr. de 1162 F par voie sous-cutanée à cause des vomissements.

Le 14 au matin, l'enfant est très agitée, la température est à 37°2, le syndrome méningé persiste dans toute sa gravité. La ponction retire 3 cc. d'un liquide céphalo-rachidien très purulent. On injecte avec peine 15 à 20 cc. de 1162 F intrarachidien. L'injection est suivie d'un malaise (pouls petit, filant, dyspnée, cyanose) combattu par des injections de solucamphre, caféine et lobéline. On porte la dose à 12 gr. de 1162 F. La température est à 37°7 le 14 au soir.

Le 15, la petite malade est dans le coma. La ponction lombaire retire très difficilement 1 cc. de pus verdâtre. L'enfant succombe le soir à 20 h. 30.

En résumé : Après un épisode fébrile grippal, mal caractérisé, une fillette de 6 ans présente une méningite à pneumocoques type III. Dans le liquide céphalo-rachidien les germes sont très abondants et la ponction lombaire retire du pus. Evolution mortelle en 5 jours, malgré la sulfamidothérapie. -(1162 F intrarachidien et sous-cutané).

OBSERVATION N° 4.

Arlette M..., 7 ans, est hospitalisée le jeudi 15 janvier 1942 à Pasteur pour syndrome méningé, dont les premiers signes se sont manifestés le 13 janvier.

Cette petite fille s'est toujours bien portée si ce n'est à 18 mois une otite et à 3 et à 5 ans des otalgies fréquentes, de même qu'il y a trois mois.

A l'examen d'entrée : céphalée très vive, nuque raide, Kernig,

réflexes vifs, température à 38°9 et pouls à 80. Urines rares. A la ponction lombaire : liquide hypertendu, légèrement louche :

13.000 éléments (majorité de polynucléaires)

Albumine = 0 gr. 45.

Sucre = 0 gr. 58.

On ne trouve pas de germes à l'examen direct mais le liquide céphalo-rachidien ensemencé pousse en montrant un germe ayant l'aspect du pneumocoque, extrêmement soluble dans la bile et du type I (Docteur COTONI).

L'enfant, qui pèse 27 kg 500, est traitée par le 1162 F.

On fait 20 cc. intrarachidien et on prescrit 4 gr. per os.

Le 16, le liquide céphalo-rachidien est plus trouble, 5.000 éléments; la glycorachie s'abaisse à 0 gr. 45. La concentration en 1162 F du liquide céphalo-rachidien n'est que de 6 mmgr. 5 %. On fait encore 20 cc. de 1162 F intrarachidien et on donne 7 gr. per os.

Le 17, l'enfant reste prostrée, urine peu, mais la température baisse. Le liquide céphalo-rachidien moins trouble, 1.500 éléments, et la culture reste négative. Le taux de 1162 F est monté à 15 mmgr. % dans le liquide céphalo-rachidien.

On laisse l'enfant à 7 gr. per os et on injecte 20 cc. intrarachidien de 1162 F.

Le 18, concentration du 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien, 20 mmgr. %; 400 éléments par mm³; 5 gr. de 1162 F per os et 15 cc. intrarachidien.

Le 19, 225 éléments; sucre = 0 gr. 70; 5 gr. de 1162 F per os. On arrête les injections intrarachidiennes.

Le 20, 5 gr. per os.

Le 21, 4 gr. per os, 70 éléments, l'enfant boit bien et urine bien.

Le 22, 4 gr. per os.

Le 23, 20 éléments par mm³ dans le liquide céphalo-rachidien. La petite malade va beaucoup mieux, on arrête les sulfamides.

Du 23 au 28 janvier, la température ne dépasse pas 37°6.

Le 29, la fillette se plaint d'une otalgie droite; paracenthèse, nettoyage de l'oreille à l'eau physiologique. Pas d'otorrhée. La température reste au-dessous de 38°.

Le 9 février, la température remonte à 39°2, mais l'oreille droite ne coule pas et les signes méningés n'ont pas réapparus.

Les jours suivants la température oscille entre 38° et 39°.

Le 12, l'enfant se plaignant de son oreille gauche, on fait une paracenthèse et des lavages à l'eau physiologique, mais il n'y a pas d'écoulement.

Jusqu'au 16, la température oscille entre 37° et 38°5.

Du 16 au 22, rien à signaler. L'enfant s'alimente bien. Toute médication est supprimée.

Le 17 février, premier lever, mais à partir du 23 la température remonte.

Le 24, 39° au matin, 38°7 le soir. Dans la nuit du 24 au 25, la petite fille se plaint d'une céphalée très vive et vomit dès qu'elle boit du lait ou du tilleul.

Le 25 au matin, la température est à 39°2, le pouls à 125.

On fait une ponction lombaire :

Liquide trouble, 5.000 éléments.

Sucre = 0 gr. 18.

La malade fait une rechute.

Cette rechute est rapidement arrêtée par le 693 M.B. que l'on donne écrasé dans de la confiture, aux doses suivantes : les deux premiers jours de la rechute, 5 gr. per os associés à 10 cc. intrarachidien chaque jour, de 1162 F à 0 gr. 85 %, puis 3 jours à 3 gr., 2 jours à 2 gr., 1 jour à 1 gr. La température tombe très vite (le 26 au matin, 37°4, 37°2 le soir) et revient à la normale. Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit. Le 6 il n'y a que 120 éléments. Le 693 M.B. étant mal toléré, on arrête la médication sulfamidée.

Le 20 février l'enfant sort guérie. Nous l'avons revue plusieurs mois après, elle était en parfaite santé mais les parents signalent que la fillette est sourde et a une grande instabilité de caractère.

En résumé : Il s'agit d'une fillette de 7 ans qui a présenté une méningite à pneumocoque type I, apparue à la suite d'otalgies, sans qu'on puisse constater d'otite à ce moment. L'enfant reçoit 41 gr. de 1162 F per os en 8

jours et 4 injections intrarachidiennes de 1162 F. La concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien est montée à 20 mmgr. L'amélioration est manifeste à tel point qu'on arrête toute médication. L'enfant se plaignant à nouveau des oreilles, on fait une paracenthèse du tympan à droite et à gauche. Mais les oreilles ne coulent pas. Il n'y a qu'une otite congestive de chaque côté.

Un mois exactement après l'arrêt des sulfamides, la petite malade fait une rechute, jugulée en 8 jours par le 693 M.B. per os, 24 gr. en 8 jours et deux injections intrarachidiennes de 10 cc. de 1162 F. L'enfant sort guérie mais sourde, et d'un caractère difficile.

OBSERVATION N° 5.

Sylvie R..., 27 mois, est amenée à l'Hôpital Pasteur le 23 janvier 1942 pour syndrômes méningés. Ce petit enfant, malade depuis une dizaine de jours, était suspecté de mastoïdite. Mais l'examen des oreilles s'est montré négatif.

L'enfant présente un état de raideur accentuée, hyperesthésie cutanée. La température est à 39°, le pouls à 120. L'enfant boit peu, l'état général est très mauvais. La ponction lombaire pratiquée immédiatement ramène un liquide hypertendu très trouble. Les éléments y sont incomptables à l'examen direct; très nombreux pneumocoques; sucre = 0 gr. 21; albumine = 1 gr.

Le pneumocoque en cause est du type VI, nettement soluble dans la bile (Docteur CORONI).

Du 23 janvier au 4 mars, soit en 13 jours, l'enfant reçoit une dose totale de 43 gr. per os de 1162 F (du 23 au 2) et 10 gr. de 293 M.B. per os du 2 au 4 février. À ce traitement sont associées des injections intrarachidiennes, les 3 premiers jours de 20 cc. de 1162 F à 0 gr. 85 % et les jours suivants jusqu'au dernier jour, 20 cc. de sérum anti-pneumococcique VI. La concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien s'est toujours maintenue entre 10 et 20 mmgr. et la concentration est restée à 20 mmgr. 3 jours consécutifs au début de la maladie. Malgré les sulfamides on trouvait encore des pneumocoques à l'examen direct 4 jours après l'entrée à Pasteur et il n'a pas été possible de stériliser le liquide

céphalo-rachidien qui pousse jusqu'au dernier jour où l'enfant succombe, soit 12 jours après son arrivée à l'hôpital.

La température n'est jamais descendue au-dessous de 38°. Le sérum anti-pneumococcique VI semble n'avoir eu aucun effet.

En résumé : Chez un enfant de 29 mois, méningite à pneumocoques type VI, sans étiologie précise. Mort après 12 jours d'hospitalisation malgré la sulfamidothérapie et une concentration en sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien maintenue entre 10 et 20 mmgr. pour 100 cc.

OBSERVATION N° 6.

Germaine C..., 54 ans, est amenée à l'hôpital le 8 février à 3 h. du matin.

A l'entrée, syndrome méningé, température à 36°8, pouls à 100, la malade est dans le coma. Cette femme était en parfaite santé jusqu'au 7 février à midi. A ce moment elle commence à se plaindre de céphalée. Elle peut encore vaquer à ses occupations l'après-midi. Mais le soir elle doit s'aliter tant la céphalée est intense et les courbatures pénibles.

Elle est amenée à Pasteur dans la nuit, comateuse avec des signes méningés.

La ponction lombaire immédiatement pratiquée ramène un liquide purulent se coagulant.

Les éléments y sont incomptables; à l'examen direct, présence de très nombreux pneumocoques. Sucre = 0 gr. 23.

On met la malade à 10 gr. de 1162 F per os et sous-cutané et on fait 20 cc. de 1162 F intrarachidien.

Le 8 au matin, la malade est dans un état très grave, la température est à 39°2, le coma persiste. Le liquide est très trouble et riche en pneumocoques, à l'examen direct et à la culture.

On fait encore 20 cc. intrarachidien de 1162 F et on continue le rythme de 10 gr. de 1162 F par voie sous-cutanée.

A 15 heures on doit sonder la malade qui n'urine plus. A 16 h. et demie décès.

En résumé : Il s'agit d'une méningite à pneumocoques.

suraiguë apparemment primitive chez une femme de 54 ans. Le début fut brutal et l'évolution fatale en 30 heures. Le liquide céphalo-rachidien fourmillait de pneumocoques. Le pneumocoque en cause était un pneumocoque type IV, bien lysé par les sels biliaires et qui tuait la souris au 100 millième de cm^3 de culture, sous la peau en un jour.

OBSERVATION N° 7.

Raymonde J..., 33 ans, entre à l'Hôpital Pasteur le 17 décembre 1942 au soir pour signes méningés.

Cette femme a toujours été bien portante, si ce n'est une rougeole et des rhumes fréquents.

Huit jours ayant son entrée : coryza et, il y a trois jours, elle se plaignit d'une otalgie gauche lancinante avec céphalée et courbatures. On constata alors un tympan rouge mais il n'y eut pas de paracenthèse.

A l'entrée : céphalée très vive, nuque raide, Kernig, signes de Brudzinski. La température est à 38° , le pouls à 75. A la ponction lombaire : liquide trouble, pas de germes à l'examen direct, mais le liquide céphalo-rachidien ensemencé sur bouillon T pousse, montrant du pneumocoque type VII, bien soluble dans la bile (Docteur Coroni). La malade est traitée par le 1162 F, les 9 premiers jours, 20 cc. par jour intrarachidien à 0 gr. 85 %, pendant 12 jours consécutifs 10 gr. per os, puis deux jours à 8 gr. puis un jour à 6 gr.

Le 18, le liquide est déjà stérile.

Le 19, il y a encore 1.850 éléments par mm^3 dans le liquide céphalo-rachidien. Les jours suivants le nombre des éléments baisse rapidement. Le 24 il n'est plus que de 40 et le liquide est clair. La température est au-dessous de 38° . Le taux de 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien n'a pas dépassé 16 mmgr. pour 100.

La malade a bien supporté la médication sulfamidée. La formule sanguine est restée satisfaisante. La malade qui buvait bien a toujours eu une diurèse au moins d'un litre.

Les hautes doses de 1162 F ont cependant fait apparaître les deux derniers jours du traitement un érythème toxi-médicamen-

teux avec prurit et ascension thermique qui a pu nous faire croire à une rechute. Mais la ponction lombaire alors pratiquée a montré un liquide très clair.

Le 16 janvier 1943, soit un mois après son entrée, la malade sort guérie.

En résumé : Méningite à pneumocoques VII chez une femme de 33 ans apparue à la suite d'un coryza compliqué d'otite congestive. Evolution favorable avec 142 gr. de 1162 F per os en 15 jours et 9 injections intrarachidiennes de 20 cc. de 1162 F à 0 gr. 85 %.

Le pneumocoque en cause, d'ailleurs peu virulent, pour les souris, s'est montré particulièrement sensible aux sulfamides.

OBSERVATION N° 8.

Mlle M..., 21 ans, est amenée à l'Hôpital Pasteur le 18 mars 1943 pour signes méningés apparus brutalement à la suite d'otite après une grippe. L'état de la malade, qui est dans le coma, est grave. A la ponction lombaire on retire un liquide très purulent, véritable purée de germes.

A l'examen direct : Pneumocoques ; la glycorachie est à 0 gr. 16. La malade meurt quelques heures après son arrivée à l'hôpital. Il s'agissait d'un pneumocoque type VI (Docteur COTONI).

En résumé : Méningite à pneumocoques suraiguë avec pullulation de germes dans le liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION N° 9.

Anne-Marie C..., 38 ans, est hospitalisée à Pasteur le 24 mars 1943 à 18 heures, pour syndrome méningé.

A l'entrée, malade très fatiguée. La céphalée est vive, les contractures intenses, la nuque est très raide et les signes de Kernig et de Brudzinski sont nets. L'hyperesthésie cutanée est extrême et la malade ne peut supporter la lumière. La température est à 38°, le pouls à 100. On note de l'herpès sur les lèvres. Par ailleurs, l'examen général ne révèle rien de particulier.

Par l'entourage de la malade, on peut apprendre qu'Anne-Marie C... est malade depuis huit jours.

Début par une otite droite, l'oreille coule pendant quelques jours. Tout rentre rapidement dans l'ordre. Rien du côté de la mastoïde, Mais la température persiste et la malade délire dans la nuit du 23 au 24. Le 24 le syndrome méningé est constitué.

Avant son entrée, la malade a eu avant le 24, 2 gr. de Soludagénan intramusculaire.

Le 24, avant son arrivée à Pasteur, 3 gr. de Soludagénan. La ponction lombaire retire un liquide trouble, hypertendu, avec 5.000 éléments par mm³.

On ne trouve pas de germes à l'examen direct, mais le liquide ensemencé sur bouillon T pousse en donnant du pneumocoque dont le type n'a pu être identifié par le Docteur Coronel.

Albumine = 1 gr. 20.

Sucre = 0 gr. 45.

Nous faisons 20 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 % et complétons la dose de sulfamide pour 24 heures avec 6 gr. per os de 1162 F, la malade ayant eu déjà dans sa journée 3 gr. de Soludagénan. La concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien n'est que de 1 mmgr. 5.

Avec l'injection intrarachidienne de 20 cc. de 1162 F, les 4 jours qui suivent la malade prend per os 10 gr., 10 gr., 12 gr., 12 gr. de 1162 F.

Le 27, le liquide ensemencé ne pousse plus.

Le 28, la concentration en 1162 F en liquide céphalo-rachidien est à 14 mmgr. donc satisfaisante, mais il y a encore 3.300 éléments par mm³; la température est en-dessus de 38° et la malade reste fatiguée.

Tout en continuant le 1162 F intrarachidien, nous essayons alors un nouveau sulfamide voisin du Dagénan, l'Adiazine ou p. aminophényl-sulfamido-2-pyrimidine.

Nous donnons ce produit aux doses de 10 gr., 15 gr., 10 gr., 20 gr. Ce sulfamide est parfaitement toléré. Durant ces cinq jours on note une légère baisse de température qui oscille entre 37°5 et 38°3.

Mais le liquide n'est pas encore clair et il y a encore 2.700 éléments au mm³ au cinquième jour de cet essai thérapeutique.

Le 3 avril, nous décidons, pour intensifier le traitement de commencer un traitement mixte : 1162 F et Adiazine.

Les doses suivantes ont été données du 4 au 13 avril : 10 gr. d'Adiazine par jour per os pendant 9 jours (nous n'avons pu à ce moment prolonger l'étude de l'Adiazine faute de produit) et 16 gr., 14 gr. et 7 jours à 12 gr. de 1162 F.

Le 6 avril, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien en produits sulfamidés monte à 30 mmgr. p. 100. Il y a encore 2.500 éléments au mm³; au lieu de faire comme d'habitude 20 cc. intrarachidien de 1162 F, nous faisons 10 cc. seulement + 30 cc. intrarachidien de sérum anti-pneumococcique I.

Le type de pneumocoque n'a pu être déterminé de façon précise, mais sur les coneils du Docteur CORONI nous utilisons le sérum I, ce type indéterminé de pneumocoque correspondant souvent au pneumocoque I.

L'injection de sérum est très pénible pour la malade qui présente des phénomènes de shock. *Le lendemain 7 avril*, le liquide céphalo-rachidien est nettement plus clair, 1.000 éléments au mm³. La température est à 37°2.

Nous faisons encore intrarachien 100 cc. de 1162 F et 30 cc. de sérum anti-pneumococcique I. Nous atténuons le shock provoqué par le sérum par une injection de sédol + solucamphre dans la demi-heure qui précède la ponction lombaire.

Le 8, le liquide est très clair, 270 éléments au mm³. Nous nous contentons de 20 cc. de 1162 F intrarachidien. Mais *le 9 avril* le liquide est de nouveau trouble, 2.400 éléments au mm³. Nouvelle injection de 30 cc. de sérum anti-pneumococcique I et de 10 cc. de 1162 F.

Le 11, pas de ponction lombaire, mais pour mettre la malade à l'abri d'une rechute nous faisons en plus du traitement institué 4 gr. de Soludagénan.

Le 12, le liquide céphalo-rachidien est très clair (160 éléments), la température est à 37°2, mais on note du strabisme (œil droit), la concentration en produits sulfamidés est de 40 mmgr. %. Les

six jours précédents la concentration s'était très régulièrement maintenue à 30 mmgr. %. On fait encore ce jour 30 cc. intrarachidien de sérum + 10 cc. de 1162 F et on ramène la dose de Soludagénan qui est mal tolérée (nausées, vomissements), à 2 grammes.

Le 13, n'ayant plus d'Adiazine, nous donnons simplement du 1162 F per os (12 grammes). Le Dagénan est arrêté. La température qui est à 37°2 le 12 au matin, remonte et on note du strabisme.

Le 14, la malade se plaint de céphalée très vive, la température est à 38°6. Pourtant le liquide est clair avec 140 éléments au mm³. La malade reçoit ce jour 12 gr. per os de 1162 F et intrarachidien 10 cc. de solution de 1162 F + 30 cc. de sérum.

A partir du 15 et pendant 7 jours la dose de 1162 F per os est maintenue à 16 grammes.

Le 16, 330 éléments au mm³, on fait 20 cc. intrarachidien de 1162 F. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est à 37 mmgr.

Le 19, 45 éléments au mm³, 20 cc. de 1162 F intrarachidien, la température à partir de cette date ne dépasse plus 37°5, après un clocher à 39°5 le 15 au soir.

Le 22, 33 éléments, 20 cc. de 1162 F intrarachidien. On ramène le 1162 F à 15 gr. par jour.

Du 22 au 28, on diminue le sulfamide de 1 gramme par jour.

Le 27, le liquide céphalo-rachidien est limpide et ne montre plus que 25 éléments. A partir du 28 avril, la malade reçoit 9 gr. per os de 1162 F; on diminue ce produit chaque jour de 0 gr. 50 jusqu'à 2 gr. 50. Le 12 mai, la médication sulfamidée est enfin arrêtée et le 11 juin la malade sort guérie.

En résumé : Il s'agit d'une femme de 38 ans qui, à la suite d'une otite droite dont l'écoulement se tarit en quelques jours et ne donne lieu à aucune autre manifestation, a présenté une méningite à pneumocoques dont le type n'a pu être identifié. L'évolution a été longue, entrecoupée de rechutes où le liquide céphalo-rachidien devenait trouble. Le liquide céphalo-rachidien a été stérilisé 3 jours après le début de la maladie. Nous n'en avons pas moins poursuivi pour cela le traitement sulfamidé jusqu'à ce que la réaction cellulaire ait nettement diminué.

La concentration en sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien est montée à 40 mmgr. La malade a été *traitée per os* par le 1162 F et par un corps voisin du Dagénan, l'Adiazine, *par voie intrarachidienne* par le 1162 F à 0 gr. 85 %, qui a été associé au cours de cinq ponctions lombaires à 30 cc. de sérum antipneumococcique I.

Les doses de sulfamides administrées en 49 jours sont énormes : compte tenu du Soludagénan injecté avant l'entrée à l'hôpital, la malade a eu :

471 gr. de 1162 F *per os* et intrarachidien

165 gr. de « Adiazine, »

11 gr. de Dagénan.

soit au total 647 grammes de sulfamides.

Ces doses massives et prolongées ont été bien supportées par la malade.

Nous avons surveillé la formule sanguine. Le chiffre des globules rouges est tombé à 2 millions, quant aux éléments de ligne blanche ils n'ont pas été sensiblement modifiés. La malade, qui buvait largement du lait, du tilleul, de l'eau bicarbonatée et qui a reçu du sérum glucosé, a toujours eu une diurèse suffisante.

OBSERVATION N° 10.

Marguerite M..., 37 ans, femme de chambre, est amenée à l'Hôpital Pasteur le 6 avril 1943 pour méningite à pneumocoques type III.

Nous pouvons recueillir sur cette malade les renseignements suivants :

En janvier 1943, à la suite d'une grippe, cette femme avait fait une otite gauche compliquée de mastoïdite qui nécessita une intervention (mastoïdite confirmée).

Le 1^{er} mars 1943, début de la méningite et réintervention (fistulisation de l'antre qui conduit derrière et en dedans du bloc labyrinthique.

On commence alors la médication sulfamidée : 1162 F *per os*, 4 gr., et 4 gr. intrarachidien et Soludagénan 4 gr.

Le 8 mars, rechute ; le liquide est verdâtre. On porte à 15 gr. la dose de sulfamide. On note le 26 une légère amélioration ; on ramène la dose à 12 gr., *mais le 29 mars* le liquide céphalo-rachidien est encore très trouble, les éléments y sont incomptables. A cette date, la concentration en sulfamide n'est que de 10 mmgr. %.

On décide d'une troisième intervention ; on découvre la dure-mère cérébrale et la dure-mère cérébelleuse : aucune collection, aucune ostéite. La dure-mère semble partout normale, on ne ponctionne pas.

Le 2 avril, le taux de concentration des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien est à 14 mmgr. *Le 6 avril*, à son entrée à Pasteur, à 16 heures, la malade est très fatiguée, raide, un pouls rapide à 120 ; la température à 38°2.

Le liquide céphalo-rachidien est trouble : 1.500 éléments. Sucre = 0 gr. 42.

A l'examen direct : Pneumocoques et la culture pousse. Depuis le 1^{er} mars, date à laquelle on a commencé les sulfamides, le liquide céphalo-rachidien n'a pas pu être encore stérilisé.

Le 6 avril, la concentration des sulfamides est de 15 mmgr. %. On fait 20 cc. intrarachidien de 1162 F. Du 6 au soir (16 heures) au 7 (10 heures), la malade reçoit 11 gr. 25 de 1162 F.

Le 7 avril, pas d'amélioration, liquide légèrement trouble.

8.000 éléments au mm³.

Sucre = 0 gr. 24.

On prescrit 10 gr. de 1162 F par voie sous-cutanée ; 6 gr. de Soludagénan par voie intraveineuse, et nous injectons par voie intrarachidienne 20 cc. de 1162 F et 20 cc. de sérum anti-pneumococcique III. L'injection de sérum est suivie d'un shock.

Le 8 avril, malgré les fortes doses de sulfamide, la température est encore à 38°2, le pouls à 140. Le liquide céphalo-rachidien est verdâtre. 7.000 éléments. Sucre = 0 gr. 16. L'injection intrarachidienne de 1162 F et de sérum est suivie d'un shock intense. Décès dans la journée.

En résumé : Méningite à pneumocoques III à la suite d'une mastoïdite chez une femme de 37 ans. Malgré les sulfamides et trois interventions, l'évolution, entrecou-

pée de plusieurs rechutes; a été fatale en cinq semaines. La concentration en 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien n'a pas dépassé 15 mmgr. %.

La vérification anatomique a pourtant permis de constater qu'il y avait indépendance apparemment totale entre la pie-mère et le foyer pétreux tout à fait régressif.

OBSERVATION N° 11.

Le 30 avril, Gérard C..., 63 ans, est hospitalisé à Pasteur pour méningite à pneumocoques dont le diagnostic et les premières ponctions lombaires ont été faites en ville.

Huit jours avant, le malade avait présenté un épisode grippal qui s'améliora rapidement. Mais huit jours plus tard, le 26 avril, la température s'élève à 40° et apparaissent les signes méningés qui vont s'accroissant.

A l'entrée, malade dans le coma; très raide, n'urine presque plus depuis la veille.

Cet homme a déjà eu 8 gr. de 693 M.B. et 20 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 %.

Le 30, la ponction ramène un liquide très purulent : 21.000 éléments. Dosage des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien = 9 mmgr. %; dosage d'urée = 1 gr. 35.

On fait 20 cc. intrarachidien de 1162 F à 0 gr. 85 % et la médication sulfamidée est continuée à raison de 8 grammes de 1162 F et de 9 grammes de 693 M.B.

Dans la nuit du 30 mars au 1er avril : décès.

En résumé : Chez un homme de 63 ans, après un épisode grippal, apparition d'une méningite à pneumocoques dont le type n'a pu être déterminé. Evolution mortelle en quatre jours, malgré les sulfamides : 17 gr. 50 de 693 M.B., 8 grammes de 1162 F et deux injections intrarachidiennes de 1162 F. Forme suraiguë.

Nous avons pu ainsi réunir 11 observations de méningites à pneumocoques. Il faut y ajouter une douzième avec guérison, que nous présentons à part, étant donné son intérêt tout particulier.

CHAPITRE III

DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

A la lumière des cas publiés et de nos observations, comment apprécier à sa juste valeur la médication sulfamidée dans le traitement des méningites à pneumocoques ?

En 1937 et en 1938, nous ne trouvons dans les comptes rendus américains que 38 % d'issues favorables.

Il est vrai que ces résultats se situent au début de la sulfamidothérapie. Au Danemark, où le pneumocoque est particulièrement étudié, H. VOGELIUS (36) résume sommairement dans un tableau l'histoire de 21 cas de méningites à pneumocoques observés à Copenhague depuis 1938. Deux tiers des cas reconnaissent une origine auriculaire ou nasale; un seul cas provient d'une pneumonie. 4 malades ont guéri, soit à peine 20 %.

Sur ces 4 malades, 3 ont guéri après traitement par la Sulfapyridine associée au sérum, l'autre malade par la Sulfapyridine seule.

Sur 140 cas que HURIEZ et PARIS (37) ont pu relever dans la littérature, 81 se sont terminés par la guérison, soit 57,85 %. LOEPER, CHASSAGNE et BLANC admettent que le traitement sulfamidé échoue environ dans la moitié des cas.

Dans cette thèse, nous rapportons 12 cas avec 4 succès, soit 30 % de guérisons. Cette statistique est trop restreinte pour en tirer des conclusions définitives.

Il est difficile de dresser un bilan exact et les chiffres

ne peuvent avoir de valeur absolue car on a tendance à passer sous silence les insuccès et à ne publier que les cas favorables. D'une façon générale, nous admettons qu'à l'heure actuelle les sulfamides dans le traitement des méningites à pneumocoques permettent d'obtenir environ 30 % de guérisons. Les sulfamides qui ont transformé le pronostic des méningites à streptocoques et à méningocoques restent indiscutablement le traitement le plus actif dans les méningites à pneumocoques dont le diagnostic était avant 1937 un arrêt de mort.

Plus que ces chiffres, il peut être profitable de rechercher de quelles circonstances et de quels facteurs dépend l'évolution vers la guérison ou vers la mort (âge, conditions étiologiques, variétés microbiennes, allure clinique), ou s'il faut incriminer des différences dans la mise en œuvre de la sulfamidothérapie.

L'ÂGE.

La mortalité semble plus élevée chez les nourrissons. CATHALA, LAPLANE et GRAS (38) rapportent 37 cas de méningites purulentes (dont 8 cas de méningites à pneumocoques) chez des nourrissons pour la plupart âgés de moins de 18 mois. Le traitement des méningites à pneumocoques a été décevant car il a donné 8 morts sur 8 cas, malgré l'emploi des sulfamides. Par contre, dans la moyenne de la grande enfance, la mortalité ne paraît pas sensiblement plus fréquente. Sur 5 enfants (de 6 ans et au-dessous) traités à l'Hôpital Pasteur, 2 ont guéri alors que sur 7 adultes nous notons 5 échecs.

LES CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES.

A l'origine de la méningite à pneumocoques, c'est l'otite avec tout le cortège de ses complications, qu'on retrouve le plus souvent. Les cas avec gros dégâts auriculaires sont particulièrement défavorables, et les sulfamides n'ont fait que retarder l'issue fatale dans les ob-

servations (n° 1, n° 2 et n° 10), de même les méningites qui sont apparemment primitives sont généralement graves.

LA VARIÉTÉ MICROBIENNE DU PNEUMOCOQUE EN CAUSE.

Le type de pneumocoque n'est pas toujours précisé dans les cas qui ont été rapportés dans la littérature.

Nous avons pu constater la fréquence déjà signalée par de nombreux auteurs du type III.

Sur 12 cas nous en relevons 4 avec pneumocoque du type III. Les autres types de pneumocoques se répartissent comme suit :

Pneumocoque I (observation n° 4).

Pneumocoque IV (observation n° 6).

Pneumocoque VI (observation n° 5 et n° 8).

Pneumocoque VII (observation n° 7).

Le type de pneumocoque n'a pu être déterminé dans deux cas (observations n° 9 et n° 12) et n'a pas été recherché dans l'observation n° 11.

Il a été écrit que le pneumocoque III paraît plus sensible aux sulfamides. Or, dans l'observation n° 2, le liquide céphalo-rachidienensemencé pousse jusqu'au dernier jour, bien que la concentration en sulfamide du liquide céphalo-rachidien ait atteint 27 mmgr. pour 100 cc. Dans l'observation n° 10 où le pneumocoque III est aussi en cause, le liquide céphalo-rachidien ne peut être stérilisé malgré une concentration de sulfamides qui se maintient entre 10 et 15 mmgr. pour 100.

La considération du type du pneumocoque ne semble pas avoir une grande importance. Il ne faut pas croire non plus qu'il puisse y avoir un rapport nécessaire entre la gravité de l'affection et la virulence pour la souris, du pneumocoque en cause. Il faut surtout tenir compte, pour juger de la gravité de la méningite, de la quantité de germes avec laquelle le malade est aux prises.

L'ALLURE CLINIQUE.

Le pronostic dépend pour une grande part de la forme évolutive et de la richesse des germes dans le liquide céphalo-rachidien. Dans les formes suraiguës (observations n° 6 et n° 8), le traitement, bien qu'institué quelques heures après les premiers symptômes, s'est montré sans effet.

Le début, dans ces cas, avait été foudroyant; les pneumocoques fourmillaient dans le liquide céphalo-rachidien et la mort est survenue 24 à 72 heures après l'apparition des signes méningés. Dans ces formes suraiguës, le traitement est le plus souvent impuissant à juguler l'infection et nous n'avons jamais vu, comme le fait est fréquent dans les méningites à méningocoques, des malades amenés dans le coma retrouver après 12 ou 24 heures de traitement leur lucidité et guérir par la suite. Les guérisons publiées dans les cas suraigus sont rares (BOLZINGER (20), C.-L. LAUNAY (24)).

Dans les formes aiguës ou subaiguës, nous serions tentés de penser que le pronostic dépend surtout de la richesse du liquide céphalo-rachidien en pneumocoques et de la rapidité avec laquelle les germes disparaissent du liquide céphalo-rachidien après institution d'un traitement d'attaque massif.

Lorsque les pneumocoques sont peu nombreux, quelques cocci peuplent par champ de microscope, le traitement intensif après trois ou quatre jours fait disparaître les germes et la guérison survient. Lorsque, par contre, le liquide céphalo-rachidien contient un grand nombre de microbes par champ de microscope, le traitement est le plus souvent impuissant à stériliser le liquide céphalo-rachidien et ne fait que prolonger l'évolution de la maladie. Dans la majorité des cas, après alternative d'amélioration et d'aggravation, des germes continuent à être trouvés dans le liquide céphalo-rachidien et la mort survient 10 à 25 jours après le début de l'affection. Toutefois, même dans ces formes, il ne faut pas porter un pro-

nostic fatal avant de connaître le résultat du traitement massif d'épreuve.

L'INFLUENCE DU CORPS SULFAMIDÉ UTILISÉ ET SA POSOLOGIE.

A l'heure actuelle, le 693 M.B. et le 1162 F sont les deux médicaments employés le plus souvent dans le traitement de la méningite à pneumocoques. Les uns ont utilisé le 693 M.B., les autres le 1162 F ou les deux produits associés.

Le rôle nocif de l'introduction sous-arachnoïdienne de la solution à 33 % de 693 M.B. est maintenant bien connu (Mme BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDERJ (32), nous n'y reviendrons pas.

Le Sulfathiazol est beaucoup moins employé que le 693 M.B. et le 1162 F dans le traitement des méningites à pneumocoques. Afin de pouvoir comparer l'action de ces trois composés sulfamidés on a voulu donner des chiffres :

Sulfamide (1162 F).

Statistique générale : 44 cas dont 56,8 % de guérisons.
Statistique portant sur 4 cas au moins. 30 cas dont 40 % de guérisons.

Sulfapyridine (693 M.B.) : 85 cas dont 57,8 % de guérisons.

Statistique portant sur 4 cas et plus : 63 cas dont 39,6 % de guérisons.

Sulfathiazol :

4 cas isolés. 100 % de guérisons. Avec la Sulfapyridine de 57 % de guérisons, nous tombons à 39,6 % si nous n'examinons que les statistiques supérieures à 4 cas; avec le 1162 F même chute de 56,8 à 40 %.

A la lecture de ces chiffres, nous pouvons dire que le sulfanilamide et la Sulfapyridine donnent à peu près le même nombre de guérisons. Mais si le 693 M.B. est actif, au cours d'un traitement de longue haleine comme dans une méningite à pneumocoques, il est souvent mal toléré

(nausées, vomissements) et risque dans les cas où il y a oligurie, de provoquer une anurie par précipitation rénale de la forme conjuguée de la Sulfamidopyridine.

C'est la sulfanilamide, 1162 F, que nous avons surtout employée pour traiter nos méningites à pneumocoques.

Quant aux thiazolés, remarquablement tolérés, ils traversent trop rapidement l'organisme et ce fait s'oppose à toute mise en charge massive des humeurs, comme l'exigent les méningites à pneumocoques.

En effet, plus encore que la notion du dérivé sulfamidé, il importe d'analyser la notion de posologie.

Il est des échecs dans les méningites à pneumocoques dus à un traitement tardivement institué et, surtout au début de la sulfamidothérapie, à une posologie trop timide.

Dans les méningites à pneumocoques il faut, et cette règle qui est vraie pour toutes les méningites, devient en ce cas impérieuse, donner d'emblée des doses très élevées à la limite de la tolérance. La posologie, compte tenu de la clinique et des possibilités viscérales du sujet, doit être guidée par la notion de concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien. C'est un point essentiel dans la conduite du traitement sur lequel René MARTIN a insisté depuis 1937. Le taux de 6 à 12 mmgr. % est souvent insuffisant lorsqu'il s'agit de méningite à pneumocoques. Il faut, en général, des taux beaucoup plus élevés.

Pour réaliser rapidement la concentration optima, la voie intrarachidienne est nécessaire. On en a discuté l'opportunité. Nous estimons que le traitement d'attaque dans les méningites à pneumocoques exige l'association immédiate de la voie buccale et rachidienne. Il faut frapper fort et vite, surtout pendant les trois à six premiers jours, et l'on gagne du temps en utilisant d'emblée la voie rachidienne. Les sulfamides injectés dans le liquide céphalo-rachidien diffusent dans l'organisme, puis il se fait un équilibre entre le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Mais, au moins pendant six heures, l'injection intrarachidienne augmente notablement le taux de concentration en sulfamide (René MARTIN (38), PANTHIER, NOUAILLE et Mlle HAMOND).

On admet, d'autre part, que les méningites lésées sont moins perméables aux sulfamides et laissent mal filtrer le produit.

Tous les pneumocoques ne semblent pas avoir les mêmes sensibilités vis-à-vis des sulfamides et on ne peut prévoir à l'avance le comportement du germe en cause à l'égard des sulfamides. Il faut donc un traitement d'attaque massif et rapide et une concentration élevée pour que puisse s'exercer l'action bactériostatique des sulfamides.

Dans certains cas on peut, après trois ou quatre jours de traitement, voir le liquide s'éclaircir. Les germes disparaissent d'abord à l'examen direct, puis le liquideensemencé sur bouillon T ne pousse plus.

Dans l'observation n° 7, le pneumocoque s'est montré particulièrement sensible aux sulfamides. La concentration maxima réalisée dans le liquide céphalo-rachidien a été de 16 mmgr. %. Par contre, dans l'observation n° 5, les cultures du liquide céphalo-rachidien sont toujours demeurées positives malgré un taux atteignant 20 mmgr. plusieurs jours consécutifs.

Dans les cas favorablés, avec un liquide rapidement stérile, une diminution sensible du nombre d'éléments, une glycorachie qui remonte, on espacera, puis on pourra arrêter les injections intrarachidiennes tout en maintenant la médication sulfamidée par les voies habituelles. Mais il faut bien se garder de diminuer trop tôt les doses.

Les rechutes sont toujours à redouter, même lorsque le liquide céphalo-rachidien est stérile depuis plusieurs jours. Dans l'observation n° 4, la petite malade fait une rechute un mois après l'arrêt des sulfamides.

Une rechute comporte souvent un pronostic alarmant; au fur et à mesure que le traitement se prolonge, les germes deviennent indiscutablement sulfamido-résistants et

pour juguler l'infection il faut avoir recours à des doses de plus en plus élevées qui, bien vite, seront supérieures à la tolérance du malade au médicament.

Dans l'observation n° 9, la malade a supporté des doses énormes de sulfamides que seules sa remarquable tolérance et sa docilité ont permis de continuer. Nous avons simplement noté une anémie à 2 millions de globules rouges.

S'il est des cas où les doses de médicament prescrites ont été insuffisantes, la mort survient parfois malgré une sulfamidothérapie rigoureuse.

Une nouvelle absorption ou une élimination exagérée peuvent entraver l'action des sulfamides. Au cours du traitement de la méningite de MAY, PRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER (31) pour le 693 M.B., on note une amélioration clinique transitoire; mais malgré des doses soutenues de 693 M.B., la concentration dans le liquide céphalo-rachidien ne cesse de baisser.

C'est un phénomène de blocage qui se produit chez le malade de GERMAINE, GAUTRON et MORAND (39). Malgré l'ingestion de 8 gr. de 1162 F et l'injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution à 0 gr. 85 % de ce dérivé chaque jour, les auteurs assistèrent du troisième au huitième jour du traitement à la disparition presque totale des sulfamides du sang et du liquide céphalo-rachidien, cependant que l'élimination urinaire était insuffisante.

D'autres fois, il peut y avoir acétylation exagérée. Or, l'acétylation au niveau de la fonction amine ou rend le médicament inactif et toxique. L'acétylation est extrêmement variable avec les sujets. LOEPER et COURJARET ont observé une méningite à pneumocoques qui a évolué vers la mort malgré une posologie énergique. Ce sujet avait deux causes jouant contre lui; d'une part la sulfamidémie était faible puisqu'elle n'a pas dépassé 8 mmgr. pour des doses de 12 à 15 gr. par jour de sulfamide et, d'autre part, l'acétylation fut de 30 à 40 %. Mais même avec une absorption et une élimination satisfaisantes,

ainsi qu'une sulfamidémie et une sulfamidorachie élevées, on a enregistré des échecs.

On peut dire que dans le traitement des méningites à pneumocoques on touche à la limite difficile des sulfamides.

On ne peut indéfiniment, avec les produits actuels, augmenter les doses du fait de l'intolérance.

Sans prétendre que tous les sulfamides ont le même pouvoir bactériostatique vis-à-vis d'une germe déterminé, nous pensons que le sulfamide qui est le mieux toléré et qui donne la plus forte concentration dans le liquide céphalo-rachidien sera le meilleur. Nous partageons pleinement l'opinion de MM. BERTIN, C. HURIEZ et BIZERTE, qui écrivent : « en matière de sulfamidothérapie la concentration maxima au foyer microbien paraît bien être la condition essentielle du succès ».

Nous inspirant de cette notion, nous avons eu récemment à soigner une enfant atteinte de méningite à pneumocoques qui, malgré des doses élevées de sulfamide, conservait toujours un liquide purulent avec présence de nombreux pneumocoques; le pronostic, dans ce cas, semblait désespéré. Cette petite malade, en effet, dès qu'on augmentait les sulfamides, quelle que soit la voie d'administration du médicament, présentait des vomissements incoercibles et un état général inquiétant. C'est alors que nous avons eu recours à un nouveau médicament, le « p. amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine » ou « Adiazine » qui nous a permis de donner des doses énormes et d'obtenir une concentration en sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien de 64 mmgr. %, ce chiffre, à notre connaissance, jamais atteint jusqu'à ce jour et qui devait amener rapidement la guérison. L'observation en a été déjà publiée (40).

OBSERVATION N° 12.

Monique TH..., âgée de 5 ans, pesant 16 kg est amenée le 25 juin au soir à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, pour une méningite à pneumocoques.

Parmi ses antécédents on note une otite gauche à rechutes dont la dernière poussée, qui nécessita une paracenthèse, remonte au début de février.

Bien portante jusqu'au 10 juin, l'enfant commence alors à présenter de la fièvre (39°6), de la céphalée, de l'abattement. Le lendemain ces phénomènes s'accroissent, des vomissements apparaissent avec raideur de la nuque et Kerig. Le 13 juin, le Docteur DUPAIN DE MOREZ pratique une ponction lombaire et retire un liquide purulent dans lequel on trouve du pneumocoque à l'examen direct. Il prescrit 2 gr. de Soludagénan, 1,5 gr. de Thiazomide et injecte 0,40 de Néococcy par voie rachidienne. En outre, il fait du sérum sous-cutané. Les jours suivants il remplace le Thiazomide par 5 à 3 gr. de Néococcy per os et injecte deux fois dans le canal rachidien 20 cc. d'une solution de 1162 F à 0 gr. 85 %. Malgré ce traitement, chaque examen montre un liquide toujours purulent et met en évidence des germes à l'examen direct. A partir du 20 juin, du fait des vomissements, on remplace le Néococcy par la bouche par des injections d'une solution de 1162 F à 0 gr. 85 % et on arrête le sérum. L'état reste stationnaire et le 22 juin la teneur en sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien étant très faible, on porte la dose totale des sulfamides à 8 gr. par jour, dont 5 gr. de Soludagénan et 3 gr. de Néococcy.

A l'entrée, le 24 juin, 13 jours après le début de la maladie, l'enfant très fatiguée, somnolente, présente le tableau classique d'une méningite, la température est à 40°4, le pouls aux environs de 120. La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant 3.000 éléments, composé surtout de polynucléaires. On ne trouve pas de germes à l'examen direct, mais la culture pousse abondamment. Le pneumocoque en cause, examiné par le Docteur COTONI, est très rapidement soluble dans la bile mais ne peut être agglutiné par aucun des 32 sérums américains de COOPER.

Le Docteur AUBIN, qui examine l'enfant, ne trouve rien d'anormal du côté des oreilles. Avec 20 cc. de 1162 F intrarachidien, dose qui sera répétée à l'occasion de chaque ponction lombaire, on prescrit 8 gr. de Septoplix par la bouche.

Le 28 juin, l'état de la petite malade est stationnaire. La ponction ramène un liquide trouble, contenant 2.300 éléments et 20

mmgr. % de sulfamide. L'enfant s'affaiblit de plus en plus, l'anémie est intense, la numération donne les chiffres suivants :

Globules rouges	1.400.000
Globules blancs	20.000

Une transfusion de 200 cc. est faite le soir-même. On donne 10 gr. de 1162 F per os.

Le 29 juin, malgré une dose journalière portée à 12 gr. de 1162 F, la culture pousse toujours abondamment ; on doit recourir à une nouvelle transfusion de 200 cc. Le sulfamide est très mal supporté, l'intolérance gastrique est absolue. L'enfant ne peut plus conserver aucun comprimé et le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Le 30 juin au matin, malgré les doses énormes de sulfamide administrées, doses que l'on ne peut prolonger du fait de l'intoxication profonde de l'enfant, le liquide, loin de s'éclaircir, devient plus purulent et contient 10.000 éléments et toujours du pneumocoque. Le cas semble désespéré. On décide alors de faire prendre à l'enfant du p. amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine ou « Adiazine », dérivé sulfamidé qui expérimentalement est doué d'une action très efficace contre le pneumocoque et dont la toxicité est minime.

Le 30 juin au soir, on prescrit 12 gr. d'Adiazine per os et 6 gr. de 1162 F en injections sous-cutanées dans les 24 heures.

Le 1^{er} juillet l'état est identique, toutefois les éléments ont baissé à 6.000 et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien s'est élevée à 56 mmgr. On injecte dans le canal céphalo-rachidien 20 cc. de sérum anti-pneumococcique I et 40 cc. sous la peau.

Le lendemain et les jours suivants on maintient le même traitement et à notre grande satisfaction l'amélioration se dessine, les éléments dans le liquide céphalo-rachidien tombent à 1.700 le 2 juillet et à 1.600, puis à 750, puis 360. Le liquide s'éclaircit rapidement mais jusqu'au 6 juillet l'ensemencement pousse toujours aussi rapidement. La glycorachie passe le 2 juillet de 0,32 à 0,52. La concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien se stabilise autour de 64 mmgr %. Le 7, la culture est moins abondante ; le 8 elle ne pousse qu'en 48 heures ; le 9 elle reste stérile.

Parallèlement, l'état général s'améliore grandement, les vomis-

sements et les nausées se raréfient, la cyanose disparaît et l'anémie diminue, la formule sanguine, le 12 juillet, est des plus satisfaisante (2.800.000 globules rouges et 10.600 éléments dont 82 % de polynucléaires).

Cependant, les 5, 6 et 7 juillet, ne pouvant renouveler notre provision d'Adiazine, l'enfant n'en reçoit que 5 gr. par jour, le reste est remplacé d'abord par la Thiazomide, puis par le 1162 F; le 8 juillet on constate une légère rechute, les éléments passent de 110 à 275. Tout s'amende dès que l'on peut remettre à 12 gr. d'Adiazine par jour. Les 13, 14 et 15 juillet, on remplace sans incident l'Adiazine par les mêmes quantités de méthyladiazine.

L'amélioration se poursuit rapidement et le 12 juillet le liquide céphalo-rachidien est clair, eau de roche et ne contient plus que 30 éléments, l'enfant est gaie et commence à jouer dans son lit. On pratique une nouvelle ponction lombaire le 16 juillet; liquide limpide contenant 11 éléments; l'enfant commence à s'asseoir et elle a un excellent appétit. Le 1162 F est alors complètement supprimé et la petite malade ne prend plus que 12 gr. d'Adiazine per os. A partir de ce moment les vomissements cessent complètement.

Le 20 juillet, l'état général est de plus en plus satisfaisant mais la température remonte à 38°; aussi pratique-t-on une nouvelle ponction lombaire, liquide clair contenant 33 éléments, la dose d'Adiazine est portée à 15 grammes.

Les jours suivants, devant l'amélioration continuelle, on diminue la dose de sulfamide de 1 gr. par jour. L'enfant quitte le service le 14 août.

En résumé : Il s'agit d'une fillette de 5 ans qui, atteinte d'une méningite à pneumocoques, est soignée d'emblée par les sulfamides; du 13 au 22 juin, elle reçoit en moyenne 2 gr. de 693 M.B. et 3 gr. de 1162 F par jour sans amélioration bien nette. Le 22 juin, cette dose est portée à 8 gr. puis à 10 gr., puis à 12 gr. La maladie continuant à évoluer et les phénomènes d'intolérance grave apparaissant, on décide d'essayer un nouveau médicament : l'« Adiazine ». Aussitôt les signes d'intoxication disparaissent, bien qu'on ait prescrit des doses énormes (12 gr. d'Adiazine et 6 gr. de 1162 F) et les signes s'améliorent.

Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit rapidement sous l'effet de cette thérapeutique qui permet d'obtenir dans le liquide céphalo-rachidien une concentration en sulfamides de 64 mmgr.

Après 9 jours de ce traitement, le liquide devient limpide et les pneumocoques disparaissent.

An total, pour obtenir la guérison de ce cas qui semblait désespéré, la petite malade a reçu pendant 19 jours, quotidiennement, outre 20 cc. d'une solution de 1162 F à 0 gr. 85 % par voie rachidienne, 12 gr. d'Adiazine et de Méthyldiazine et 6 gr. de 1162 F, soit chez cette enfant pesant 15 kg, 1,15 par kg. de poids et par jour de sulfamides. Malgré ces doses énormes, le médicament fut bien toléré.

Ce cas est des plus démonstratifs ayant réellement la valeur d'une expérience, puisque l'administration de fortes doses d'Adiazine a amené une nette amélioration; la diminution de ce médicament, bien qu'on ait augmenté le 1162 F, détermine une rechute. La reprise du traitement par l'Adiazine puis par le Méthyldiazine amène la guérison définitive.

Un fait intéressant est à signaler dans cette observation : la persistance des pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien. Le 6 juillet, le liquide céphalo-rachidien ne contient plus que 130 éléments au mm³ et pourtant les germes continuent à pousser et forcent à réserver le pronostic. Ce n'est que le 9 juillet, bien que la concentration dans le liquide céphalo-rachidien soit déjà depuis plusieurs jours aux environs de 60 mmgr., que le liquide est définitivement stérile et que l'enfant peut être considérée comme sauvée. Ce pneumocoque était donc particulièrement sulfamido-résistant. Un pneumocoque normal de collection, pneumocoque type I, isolé d'une affection pulmonaire et tuant la souris à 10-9, ensemencé au 1/5.000 (deux gouttes d'une culture au 1/1.000 pour 5 cc. de milieu) avec une culture de 15 heures sur bouillon T ne pousse pas dans des bouillons T contenant plus

de 17 mmgr. de Sulfapyrimidine pour 100. Notre germe, au contraire, poussait jusqu'à une concentration de 70 milligrammes pour 100.

Le 1162 F ne pouvait donner chez cette petite malade intolérante une concentration dans le liquide céphalo-rachidien supérieure à 32 mmgr. et le succès ne fut obtenu que lorsque la concentration en sulfamide dépassa 60 mmgr. dans le liquide céphalo-rachidien. Tous les pneumocoques, heureusement, ne présentent pas cette résistance aux sulfamides et nombreux sont les cas de guérisons obtenus avec des doses plus faibles de sulfamide et des concentrations moins élevées dans le liquide céphalo-rachidien.

Le germe de cette fillette était-il d'emblée sulfamido-résistant ou n'a-t-il acquis que secondairement ce caractère à la suite du traitement peut-être insuffisant durant les premiers jours ? C'est là tout le problème de la sulfamido-résistance secondaire qui mérite encore à l'heure actuelle de nombreuses recherches.

Quoiqu'il en soit, la Sulfapyrimidine, dans le cas présent, a permis d'obtenir une guérison alors que le 1162 F, la sulfamidopyridine et le sulfathiazol ne pouvaient y parvenir.

La Sulfapyrimidine est donc un corps fort intéressant. C'est un dérivé sulfamidé synthétisé par ROBLIN en 1940.

C'est, du point de vue chimique, un corps voisin du 693 M.B., le para-amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine. Le radical R dans ce composé sulfamidé est un noyau pyrimidine : cette particularité rend sa fabrication très délicate.

La Méthyldiazine que nous avons employée, faute du premier produit, et qui nous a donné les mêmes résultats, diffère du Sulfapyrimidine par l'adjonction d'un radical méthyle sur le noyau pyrimidique. Le Sulfapyrimidine a déjà été expérimenté en Allemagne et en Amérique.

L'Adiazine a été bien étudiée, surtout par l'Ecole amé-

ricaine qui a mis en évidence son absorption rapide et son élimination lente (FINDLAND, STRAUSS et PETERSON, PLUMER et ENSWORTH) (41). PLUMER et ENSWORTH, puis SADUSK et TRADWAY nous apprennent que pour une dose donnée la sulfamidémie est plutôt plus élevée qu'avec les autres organo-soufrés.

LONG et BLISS et OTT ont vu que, chez la souris, pour maintenir la sulfamidémie à un taux de 5 à 7 mmgr %, il fallait mélanger à la nourriture de ce rongeur 0,1 % de sulfadiazine, 0,5 % de sulfapyridine et 1 % de sulfathiazol, que le taux sanguin baisse plus lentement qu'avec le sulfathiazol et ne présente pas les mêmes irrégularités qu'avec la sulfapyridine et surtout que l'acétylation est extrêmement faible.

Mais TREWETT, NELSON et LONG (42), qui étudient le comportement de l'Adiazine dans l'organisme, constatent que après l'ingestion d'une dose unique le sang n'atteint sa concentration maxima qu'au bout de 20 heures. Il y a donc intérêt au début à associer au Sulfapyrimidine un sulfamide du type 1162 F qui passe rapidement dans les tissus, ce qui permet de ne pas perdre de temps. Par contre, le sulfapyrimidine s'élimine lentement et 24 heures après l'ingestion d'une dose unique, la moitié seulement de cette dose est éliminée, l'élimination totale ne se faisant qu'en trois jours. Cette particularité que possède également le 693 M.B. est précieuse au cours de la lutte contre des germes du type pneumocoque, qui ne subissent que lentement l'action des sulfamides.

Si la diffusion dans les cavités séreuses est semblable à celle des autres sulfamides, sa pénétration dans le canal rachidien semble plus lente; aussi les auteurs américains conseillent-ils de faire au début du traitement d'une méningite des injections intraveineuses du sel sodique de ce produit. Comme avec les autres sulfamides, il peut y avoir des différences dans le coefficient d'absorption suivant les individus.

FEISTONE, WILLIAMS, WOLFF, HUNTINGTON et GROSS-

LEY (43) ont montré que la toxicité du Sulfapyrimidine est minime. La dose toxique pour la souris varie de 1 gr. 50 à 1 gr. 75 par kilogramme de poids en injection sous-cutanée; elle est supérieure à 10 grammes par kilogramme de poids per os.

Pendant 4 mois, un malade traité pour endocardite maligne prit sans effet nocif une dose de Sulfadiazine, maintenant sa sulfadémie à 20 mmgr. %, sans aucun phénomène toxique. Les auteurs américains ont étudié l'action de l'Adiazine vis-à-vis des différents germes. Ils ont remarqué son pouvoir particulièrement actif vis-à-vis du streptocoque hémolytique. LONG, BLISS et OTT (44) du pneumocoque; BILLINGS et WOOD, DOWLING, HARTMANN, SUGAR et FELDMAN (45) du Friedlander; FINDLAND et ses collaborateurs. Mais aucun à notre connaissance n'avait appliqué ces données au traitement des méningites à pneumocoques jusqu'en 1941.

Cependant tout récemment, en Allemagne, Bruno SCHMIDT (48) fait mention de méningites à pneumocoques traitées par la sulfamidopyrimidine (Pyrimal).

On ne peut évidemment conclure sur une seule observation, mais elle semble suffisamment expressive pour dire que le Sulfapyrimidine est un médicament d'avenir. Il serait souhaitable, malgré les difficultés techniques actuelles, que soit organisée la production en grande quantité de ce produit actuellement limité à l'expérimentation.

Nous avons envisagé l'action des sulfamides dans le traitement des méningites à pneumocoques.

On peut se demander, sans déborder le cadre de la question, *quel rôle peut jouer la sérothérapie spécifique associée ?* Dans l'observation n° 5, les trois premiers jours furent injectés par voie rachidienne 20 cc. de la solution à 0 gr. 85 % de 1162 F et les dix jours consécutifs 20 cc. dans le canal rachidien du sérum VI jusqu'au dernier jour de l'issue fatale. Le sérum s'est montré inactif.

Dans l'observation n° 9, devant la tenacité du syndrome méningé, nous avons fait intra-rachidien du sérum anti-pneumococcique I, sérum non spécifique puisque le type du pneumocoque n'a pu être identifié. Il est donc difficile de déterminer le rôle exact de ce sérum.

Cependant nous devons reconnaître que le choc déterminé par la première injection intra-rachidienne de sérum (choc que nous avons dû atténuer les jours suivants par une ampoule de sédol + solucamphre vingt minutes avant l'injection) semble avoir été à la base de l'amélioration notée les jours suivants.

Dès le lendemain de la première injection, le liquide devient plus clair avec une diminution considérable du nombre des éléments, de 2.500 à 1.000 puis à 270 le surlendemain; arrêta-t-on le sérum, pour les mêmes doses de sulfamides, le liquide céphalo-rachidien devenait moins clair et le chiffre des éléments s'élevait. A la reprise des injections de sérum, on peut noter une nouvelle amélioration qui persiste.

Chez l'enfant Monique TH... nous avons eu recours aussi, empiriquement, au sérum I puisque chez cette malade le pneumocoque n'a pu être identifié.

Le 1^{er} juillet, en même temps que nous diminuions le 1162 F et faisons absorber par la bouche 12 gr. de sulfa-pyrimidine, nous avons injecté par voie rachidienne 20 cc. et par voie sous-cutanée 40 cc. de sérum anti-pneumococcique. Pendant 5 jours nous avons poursuivi aux mêmes doses ce traitement sérothérapique, puis le 6 et 7 juillet nous nous sommes contentés d'injecter 20 cc. de sérum par voie rachidienne. Le sérum a été bien toléré et c'est à peine si nous avons pu constater une légère accélération du pouls, une ébauche de frisson et un peu de pâleur.

Rares sont les observations françaises où la sérothérapie anti-pneumococcique fut utilisée depuis 1938.

HAUTANT et MORHANGE (21) signalent une observation

de méningite à pneumocoques guérie par l'association du sérum et de la Sulfapyridine.

BRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER ont utilisé le sérum polyvalent sans succès dans un cas de sulfamido-résistance.

DEREUX guérit un enfant de 4 ans d'une méningite à pneumocoques par le 1162 F et le sérum les premiers jours.

Il se montre très sceptique sur l'action du sérum. Aux Etats-Unis, la sérothérapie spécifique n'a pas donné non plus des résultats concluants pour les méningites à pneumocoques.

Dans le cas de nos malades, nous sommes convaincus que la sérothérapie anti-pneumococcique n'a eu qu'un rôle secondaire, et que la guérison est sous la dépendance directe de la concentration très élevée en sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien par l'administration de 1162 F et d'Adiazine.

Il ne faut cependant pas jeter le discrédit absolu sur la sérothérapie anti-pneumococcique, que l'on emploie un peu en dernière ressource dans les cas de sulfamido-résistance.

La sérothérapie associée aux sulfamides dans les méningites purulentes est parfois un adjuvant précieux et, comme on l'a déjà signalé, elle a permis dans les méningites cérébro-spinales à méningocoques d'obtenir des guérisons, alors que les sulfamides seuls s'avéraient impuissants à maîtriser l'infection. Pour ce qui est des méningites à pneumocoques, la sérothérapie n'est pas encore au point actuellement. Il faudrait être sûr d'avoir un sérum actif, monovalent dirigé contre le pneumocoque en cause et administré précocement. Le sérum employé à l'heure actuelle est un sérum d'origine équine. Il semble que le sérum de lapin, surtout employé aux Etats-Unis, soit préférable.

Les sulfamides ont une action bactériostatique. Ils

déplaceraient dans l'édifice moléculaire protéique d'un enzyme l'acide para-amino-benzoïque, facteur de croissance pour les bactéries, donnant ainsi naissance à un nouveau corps inactif et inutilisable par les bactéries (46).

Mais il faut encore que l'organisme avec ses armes défensives (anti-corps, phagocytose) entre en jeu pour assurer la guérison et un sérum actif l'y aiderait efficacement.

CHAPITRE IV

CONDUITE DU TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES DANS UNE MENINGITE A PNEUMOCOQUES

Avant de conclure, nous résumerons les grandes lignes du traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. Il doit comporter un traitement d'attaque, un traitement d'entretien et un traitement adjuvant.

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE.

Il doit être précoce et massif. *Précoce*, dès que le diagnostic est posé; *massif*, il faut d'emblée donner des doses très élevées, à la limite de la tolérance. La principale voie d'administration des sulfamides est la voie buccale. L'absorption se fait beaucoup mieux et plus rapidement per os que la voie sous-cutanée (1162 F) ou intra-musculaire (693 M.B.), voies auxquelles on peut avoir recours en cas d'intolérance marquée du sujet par la voie buccale.

L'absorption par voie rectale est tout à fait infidèle, surtout pour le 693 M.B. Les doses seront fractionnées et données par intervalles réguliers, par exemple à raison d'une prise toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit.

La gravité de la méningite à pneumocoques nécessite d'atteindre au plus vite une forte concentration en sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien.

Lors de la première ponction lombaire qui révèle un

liquide trouble, il faut injecter dans les espaces sous-arachnoïdiens aussitôt et chaque jour, 20 à 30 cc. de 1162 F en solution tiédie à 0 gr. 85 %.

A quel produit s'adresser plus spécialement ?

Pour la voie intra-rachidienne, seul le 1162 F en solution à 0 gr. 85 % est utilisable.

Le 1162 F, chez l'adulte, sera donné aux doses variant entre 8 et 15 gr. et plus par 24 heures durant les premiers jours, soit pour fixer les idées, 0 gr. 15 à 0 gr. 25 par kg. de poids pour un adulte de 60 kg. Le 693 M.B. aux doses élevées que nécessite un traitement d'attaque, est souvent mal toléré par le tube digestif. Cependant, dans le traitement massif du début, on l'emploiera seul ou de préférence associé, par voie intra-musculaire, au 1162 F à raison de 4 à 8 gr. par 24 heures.

Le nourrisson et l'enfant supportent bien les sulfamides. Dans la posologie, il faut tenir compte du poids du corps et de l'élimination plus rapide à cet âge. Les doses couramment employées sont de 0,25 à 0,30 gr. par kg. au-dessous de 10 kg., de 0,15 à 0,25 gr. par kilog entre 10 et 30 kilogs. Chez le grand enfant on se rapproche de la posologie de l'adulte.

Quant à l'Adiazine ou son dérivé méthylé, nous avons pu donner chez l'adulte des doses de 10 à 15 gr. jusqu'à 18 gr. par 24 heures plusieurs jours consécutifs sans noter d'incident. Les auteurs américains en raison de sa faible toxicité le donnent à des doses un peu supérieures aux autres sulfamides : la dose de 0,30 par kilog de poids leur semble être un maximum. L'emploi de l'Adiazine est encore trop récent pour en donner une posologie précise.

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN.

Il sera continu et prolongé en diminuant progressivement les doses. Il faudra toujours envisager l'éventualité d'une rechute. Le guide le plus précieux du traitement d'entretien est le dosage des sulfamides dans le liquide

céphalo-rachidien, avec l'étude de sa cytologie et la persistance ou non du germe à l'examen direct de ce liquide et à la culture. C'est avant tout sur ces points essentiels que l'on se basera pour intensifier ou diminuer le traitement et poursuivre les injections intra-rachidiennes.

Une infection grave comme la méningite à pneumocoques doit être suivie en dosant la sulfamidémie et surtout la concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien, « de même qu'on traite un coma diabétique en évoluant la glycémie et les corps acétiniques de l'urine » (COTTET) (47). En général, après 4 ou 5 jours le liquide céphalo-rachidien ne montre plus de germes à l'examen direct. Mais la non-stérilisation du liquide à la culture, souvent plus tardive, commande encore un traitement très énergique.

La concentration que l'on pouvait juger optima entre 8 et 10 mmgr. % paraît trop faible. Il faudrait pour le moins réaliser une concentration de 15 à 20 mmgr. en moyenne, et plus si c'est nécessaire et si le malade tolère bien les sulfamides. Tout dépend du nombre de germes et du comportement du pneumocoque à l'égard des sulfamides.

La durée totale du traitement varie selon les cas de 15 jours à 6 semaines. Insistons sur la nécessité de diminuer très progressivement les doses. Il faut poursuivre le traitement même après la disparition à la culture du germe en cause dans le liquide céphalo-rachidien. La médication sulfamidée sera arrêtée lorsque avec l'amélioration clinique (température, pouls, etc.), le liquide sera redevenu normal depuis 8 à 10 jours. Toutefois, il persiste souvent une légère réaction cellulaire dont la présence ne doit pas faire poursuivre le traitement.

TRAITEMENT ADJUVANT.

On veillera particulièrement à la diurèse chez le malade (boissons abondantes, alcalines et sucrées, sérum glucosé). On surveillera par des dosages l'élimination des

composés sulfamidés dans les urines (sulfamide libre et total).

Lorsque la diurèse est peu abondante et la concentration en sulfamides faible dans les urines par rapport aux doses ingérées, on peut redouter une concentration trop forte du produit dans le sang. La médication sulfamidée étant intensive et prolongée, la formule sanguine sera suivie à intervalles réguliers et rapprochés. Nous avons dû faire deux transfusions de 200 cc. à notre petite malade Monique ТН... (Observation n° 12) durant son hospitalisation et une troisième au cours de la convalescence.

On discute la nécessité des extraits hépatiques qui raient à l'encontre des sulfamides en apportant indirectement aux germes le facteur de croissance qui leur est nécessaire : l'acide para-amino-benzoïque.

On a insisté beaucoup pour la sulfamidothérapie sur certaines exclusions thérapeutiques. A l'heure actuelle, on s'accorde à rejeter les sulfates alcalins générateurs de cyanose par sulfhémoglobinémie, l'urotropine, la quinine, l'adrénaline.

Il va de soi que la chimiothérapie sulfamidée seule ne peut suffire et que l'intervention chirurgicale s'impose dans les cas d'oto-mastoïdites aiguës ou d'otite chronique réchauffés ou de certains traumastismes craniens, etc., compliqués de méningite pneumococcique.

Le traitement étiologique chirurgical conserve toute sa valeur.

CONCLUSIONS

1° Les sulfamides n'ont pas donné, dans le traitement des méningites à pneumocoques, des résultats aussi brillants que dans les méningites à streptocoques et à méningocoques.

2° Cependant les sulfamides restent indiscutablement le traitement le plus actif que nous ayons à l'heure actuelle dans les méningites à pneumocoques. Si la mortalité est encore très élevée, la méningite à pneumocoques n'est plus irrémédiablement un arrêt de mort comme jadis et les sulfamides en permettent la guérison dans 30 à 40 % des cas environ.

3° Les formes suraiguës semblent encore être au-dessus de toute thérapeutique. Dans les formes aiguës et subaiguës le pronostic dépend surtout de la richesse en pneumocoques du liquide céphalo-rachidien et de la rapidité avec laquelle les germes disparaissent du liquide céphalo-rachidien après institution d'un traitement d'attaque massif.

4° En effet, le traitement doit être massif et précoce. La gravité de la méningite à pneumocoque autorise le médecin à donner d'emblée des doses de sulfamides à la limite de la tolérance du sujet et impose la voie rachidienne au début du traitement.

5° Le traitement d'entretien sera prolongé et les doses de sulfamides seront diminuées très progressivement. Car les rechutes sont toujours à redouter, même lorsque le liquide céphalo-rachidien est stérile depuis plusieurs jours.

Pour la posologie et l'opportunité de poursuivre les injections intra-rachidiennes, on se basera essentiellement sur l'examen du liquide céphalo-rachidien, en particulier la cytologie, la persistance ou non du germe à l'examen direct et à la culture, et la concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien. La concentration en sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien doit être d'autant plus élevée que les germes seront plus nombreux. Le rapport concentration en sulfamides et nombre de germes paraît plus important que celui pouvant exister entre la concentration en sulfamides et la virulence des germes.

6° Il n'est pas rare de noter des échecs malgré une posologie rigoureuse et une sulfamidorachie élevée, impuissante cependant à juguler la maladie.

Dans les cas de sulfamido-résistance, nous avons employé sans résultats concluants le sérum anti-pneumococcique. Il serait souhaitable d'avoir à notre disposition des sérums actifs qui seraient un précieux adjuvant dans la sulfamidothérapie de ces méningites à pneumocoques.

7° On peut donc dire que dans les méningites à pneumocoques on touche à la limite d'efficacité des sulfamides.

Nous devons espérer pouvoir utiliser un jour des produits plus actifs encore et bien supportés par le malade, le composé sulfamidé le meilleur étant celui qui, le mieux

toléré, donnera la plus forte concentration dans le liquide céphalo-rachidien.

8° La Sulfadiazine ou Adiazine (p. amino-phényl-Sulfamido-2-pyrimidine) qui répond à ces conditions nous semble un médicament d'avenir. Nous lui devons une guérison dans un cas désespéré avec une concentration en sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien de 64 mmgr. pour 100 cc. Ce succès doit nous inciter à en poursuivre l'étude et l'expérimentation.

Vu,

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu,

Le Président de Thèse :

LEMIERRE

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

1. — NETTER. — *Archives générales de Médecine*, mars, avril et juillet 1887.
2. — LEVESQUE et MOTTE. — Sur les Méningites à pneumocoques compliquant les oto-mastôidites du nourrisson. *Société de Pédiatrie*, séance du 19 janvier 1943.
3. — BHAGEERUTTY. — Thèse, Paris 1930.
4. — LEMIERRE. — Méningites à pneumocoques curables. Masson, 1935.
5. — GERMENOT. — Thèse, Paris 1935.
6. — MIHALOVICI. — Thèse, Paris 1937.
7. — HODES, H.-L. GIMBEL et G.-W. BURNETT. — Traitement de la méningite pneumococcique par la sulfapyridine et le sel de sodium de la sulfapyridine. *J.A.M.A.* 1939, t. 113, pp. 1614-1619.
8. — ALLEN W.-A., MAYER S.-J. et WILLIAMS R. — Méningites à pneumocoques : guérison de trois cas. *Am. J. Med. Sc.* 1938, t. 196, p. 99.
9. — NEAL, JACKSON et APPELBAUM. — A Summary raport of methode used in treating meningitis to infections of the ears and sinuses. *The Laryngoscope*, 1937, t. 47, pp. 317 et 322.
10. — GARFIN S.-W. — Meningitis (otitic) due to type III pneumococcus, operation, sulfanilamide and intraspinal injection of patient's serum recovery. *The Laryngoscope*, 1938, t. 48, pp. 793 et 801.
11. — FINLAND M., BROWN E.-W. et RANGH A.-E. — Treatment of pneumococcic meningitis; study of 10 cases treated with, sulfanilamisse alone or in varians combinations with spe-

- cific serum antipneumococcic and complement, including 6 recoveries. *New England S. Med.* 1938, t. 218, pp. 1033 et 1044.
12. — HEWELL B. et MITCHELL A. — Traitement de la méningite pneumococcique par la sulfanilamide; revue de la littérature suivie de 6 cas nouveaux. *J.A.M.A.* 1939, t. 112, pp. 1033 et 1037.
13. — REID G., C.-K. et DYKE S.-C. — Traitement d'un cas de méningite pneumococcique par le Dagénan (693) guérison. *The Lancet*, n° 6002, 10 septembre 1938, pp. 619 et 620.
14. — K. ROBERTSON. — Un cas de méningite pneumococcique traitée par le Dagénan (693). *The Lancet*, n° 6004, 24 septembre 1938, p. 728.
15. — CUNNINGHAM. — Méningite à pneumocoques traitée par le p. amino-benzène sulfamide et le Dagénan (693). *The Lancet*, n° 6011, 12 novembre 1938, pp. 1114-1115.
16. — TIXIER L., ECK M. et GROSSIARD A. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoques I guérie par le sulfamide (voie buccale). *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris 1938, t. 36, pp. 118-124; et Thèse de BRASSEUR, Paris 1938.
- René MARTIN. — *Soc. de Pédiatrie*, 15 mars 1938, p. 118.
17. — HUBERT C. — Traitement des méningites postotiques à streptocoques et à pneumocoques mucosus par le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F). *Presse médicale*, 1938, pp. 771 et 774.
18. — DÈREUX S. — Méningites à pneumocoques. Traitement par le para-amino-sulfamide. Guérison. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 27 janvier 1939.
19. — MOULONGUET et G. LEMOINE. — Un cas de méningite purulente à pneumocoques traitée et guérie par le sulfamido-pyridine ou 693. *Soc. de Laryngologie*, 20 février 1939.
20. — BOLZINGER. — Un cas de guérison de méningite aiguë à pneumocoques traitée par le 693 per os. *Société des Médecins militaires*, mars 1939.
21. — HAUTANT A. et MORHANGE S. — Méningite à pneumocoques III, guérie par l'association sulfapyridine-sérum.

22. — DAMEZ et RATTIER. — Un cas de méningite à pneumocoques chez un enfant de 7 mois guéri par le traitement sulfamidé. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 avril 1939. *Presse médicale*, 10 mai 1939, p. 713.
23. — DENOYELLE. — Méningite aiguë, primitive, à pneumocoques. Guérison rapide par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp.*, 23 février 1940, *Paris médical*, 1940, I, p. 225.
24. — LAUNAY Cl. — Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp.* 23 février 1940.
25. — GERMAIN A. et G. GAUTRON. — Méningite à pneumocoques guérie par le para-amino-phényl-sulfamide. *Paris médical*, pp. 127-131, 16, 23 mars 1940.
CHIRAY M., MASCHAS H. et ROUAULT DE LA VIGNE A. — Deux cas de méningite à pneumocoques graves, guéries par la sulfamidothérapie en dehors de la voie rachidienne. *B. S. M. H. P.* 1940, pp. 291-295.
26. — RICHARD. — Méningite purulente à pneumocoques traitée par les sulfamides. Guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 novembre 1941.
27. — BARBE. — Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides. *Soc. de Pédiatrie*, séance du 17 février 1942.
28. — CAUSSADE et LECOANET. — Succès et échecs de la sulfamidothérapie dans les méningites à pneumocoques. *Soc. de Médecine de Nancy*, 10 juin 1942.
30. — LOEPER, CHASSAGNE et BLANC. — Méningite cérébro-spinale pneumococcique à rechutes traitée par de hautes doses de sulfamides. Anurie transitoire. Guérison complète. *Société Méd. Hôp.* 10 juillet 1942, p. 327.
31. — MAY, PRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER. — Méningite à pneumocoques avec évolution mortelle retardée après le traitement sulfamidé. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.* 5 avril 1940, p. 159.
32. — BERTRAND-FONTAINE et SCHNEIDER. — Un cas de méningite à pneumocoques traitée par le 693 et ayant évoluée lentement vers la mort. *Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 9 juin 1939.

33. — MARQUÉZY. — *Soc. des Hôp.* 9 juin 1939, p. 943.
34. — CÉLICE et SOALHAT. — Méningite à pneumocoques et traitement par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp.* 9 juin 1939, p. 901.
35. — NOBÉCOURT. — Otomastoidite aiguë. Méningite séreuse aseptique puis purulente à pneumocoques. *Presse médicale*, octobre 1941, p. 1071.
36. — VOGELIUS. H. — Pneumococcal meningitis. Treated with specific serum and chemotherapeutic drugs of the sulfanilamide group. 4 cases of recovery. *Acta med. Scand.*, t. 106, fasc. 5-6, 1941, pp. 449-467.
37. — HURIEZ et PARIS. — Le traitement de la méningite à pneumocoques par les sulfamides. *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} février 1941, 9-10, p. 85. (Cet article est suivi d'une bibliographie très complète jusqu'en 1941).
38. — MARTIN R., PANTHIER, NOUAILLE et Mlle HAMOND. — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. *Presse médicale*, 1940, pp. 101-103.
39. — GERMAIN, GAUTRON et P. MORAND. — Un cas de blocage de la sulfamide au cours du traitement d'une méningite à pneumocoques. *B. S. M. H. P.*, 5 avril 1940.
40. — R. MARTIN, B. SUREAU, N. BOURCART et P. BABOUOT. — Guérison d'une méningite à pneumocoques par le p. amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 23 octobre 1943.
- R. MARTIN, B. SUREAU, N. BOURCART et P. BABOUOT. — Prognostic et traitement des méningites à pneumocoques par le p. amino-phényl-sulfamide-2-pyrimidine. *Paris médical*, 20 octobre 1943.
41. — FINLAND, STRAUSS et PETERSON. — Sulfadiazine. Valeur thérapeutique et effets toxiques sur 446 malades. *Journ. Am. Med. Assoc.* 4 juin 1940, XVI, 2641.
- PLUMER et ENSWORTH. — Absorption et excrétion de la sulfadiazine. *Proc. Soc. Biol. et Méd.* XLV, 734, et 1940.

42. — TREWETT, NELSON et LONG. — Etudes sur la sulfadiazine. *Bull. John's Hopkins Hôp.* LXIX, 303 et 1941.
43. — FEINTSONE, WILLIAMS et WOLFF, HUNTINGTON et GROSSLEY. — Toxicité, résorption et activité chimiothérapique de la sulfadiazine. *Bull. John's Hopkins Hosp.* XVII, 427, 1940.
44. — LONG, BLISS et OTT. — Etudes sur la sulfadiazine. *Bull. J. Hopkins Hosp.* LXIX, 297, 1941.
45. — DOWLING, HARTMAN, SUGAR et FELLMAN. — Traitement de la pneumonie pneumococcique par la sulfadiazine. *Journ. Am. Med. Assoc.* XVII, 824, 1941.
46. — Jean PARAF, DESBORDES et A. PARAF. — L'orientation nouvelle de la chimiothérapie. *Presse médicale*, 10 oct. 1943.
47. — Jean COTTET. — Orientations actuelles de la sulfamidothérapie. Conférence 25 mars 1943. *Société de Chimie industrielle*. (On pourra consulter les articles ou travaux suivants qui n'ont pas été mentionnés spécialement dans cette thèse).
48. — Bruno SCHMIDT. — Traitement chimiothérapique des méningites d'origine otorhinologique; in *Monatschrift f. Ohrenheilkunde u. Laryngo-Rhinologie*, 1943, 77, 6.
49. — HUBERT, LEFRANC et PERTUS. — Un cas de méningite post-otitique à pneumocoques amélioré mais non guéri par le traitement sulfamidé. *Soc. O.R.L. Paris*, 16 nov. 1938.
50. — LAUNAY, PASSA et TEMINE. — Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides, Troisième méningite en 7 ans. *Soc. Méd. des Hôp.* 23 février 1940.
51. — THIERS, HUGONNIER et MARION. — Méningite pneumococcique au cours d'une néphrite hypertensive avec rétinite, traitée et guérie par le 2090 R.P. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 4 novembre 1941.
52. — REVOL, PICARD. — A propos d'un cas très grave de méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 4 novembre 1941.
53. — JANBON J., CHAPTAL, P. LAZERGES et A. VEDEL. — Méningite pneumococcique suraiguë traitée sans succès par la sulfamidopyridine. Etude du bilan sulfamidé et de la réparti-

tion de la sulfamidopyridine fixée par les tissus. *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc*, séance du 5 décembre 1941.

54. — BILLINGS et WOOD. — Etude sur la sulfadiazine. *Bull. J. Hopkins Hosp.* LXIX, 314, 1941.
 55. — VERGER. — Thèse, Paris 1942.
 56. — DEBAR DENIS. — Thèse, Montpellier 1943.
 57. — BERTIN, HURIEZ et BIZERTE. — La gamme des sulfamides. *Presse médicale*, 17 avril 1943.
 58. — COTTET et Pierre BAIL. — Les enseignements de la statistique en sulfamidothérapie. *Gazette médicale de France*, juillet 1943, n° 2, t. 50.
 59. — LEVADITI C. — Mode d'action des sulfamides. *Presse médicale*, 24 juillet 1943.
-